UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973 N° d'Ordre : 7

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE PRIMITIVE (SYNDROME DE LA MALEDICTION D'ONDINE)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Madame CANONICA née COLOMBO Maryse

née à CLAIX (Isère)

---

soutenue publiquement le 18 Janvier 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. G. ARNAUD Président

B. PARAMELLE

P. AMBLARD

J. PONT

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973 N° d'Ordre :

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE PRIMITIVE (SYNDROME DE LA MALEDICTION D'ONDINE)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Madame CANONICA née COLOMBO Maryse

née à CLAIX (Isère)

---

soutenue publiquement le 18 Janvier 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. G. ARNAUD Président

B. PARAMELLE

P. AMBLARD

J. PONT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MARI

A MES PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

A MES NEVEUX ET NIECES

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur G. ARNAUD

Professeur titulaire (Clinique des maladies infectieuses)
Pavillon D : service de pneumophtisiologie du C.H.U. de GRENOBLE.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous avons pu apprécier au cours d'un stage passé dans son service l'ampleur de ses connaissances et de ses qualités humaines. Nous garderons un précieux souvenir de son enseignement.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY.

Monsieur le Professeur B. PARAMELLE

Maître de conférence agrégé.
Pneumologie (Pavillon D).

Nous le remercions pour la confiance qu'il nous a témoignée en nous inspirant le sujet de cette thèse.

Il nous a aidé tout au long de ce travail.

Nous avons pu apprécié son enseignement et sa sympathique indulgence.

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur P. AMBLARD

Maître de conférence agrégé.
Dermatologie.

Nous sommes très heureux et très honorés de l'avoir pour juge.

Qu'il en soit vivement remercié.

Mademoiselle le Docteur J. PONT

Pédiatre.
Assistante des Hôpitaux.

Elle a accepté avec amabilité et avec un bienveillant intérêt de nous juger.

Nous lui en sommes profondément reconnaissants.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX.

Monsieur le Professeur CHATEAU

Monsieur le Professeur CABANAC

Mademoiselle le Docteur LAQUERRIERE

Monsieur le Docteur MORENON (H.P. BASSENS)

Monsieur le Professeur DUGOIS

Monsieur le Professeur BEAUDOING

Monsieur le Docteur CANARELLI (H. EVIAN)

Monsieur le Docteur VIALLE (H. EVIAN)

Nous dédions ce travail, en remerciement de leur enseignement.

S O M M A I R E

	Pages
INTRODUCTION.	1
HISTORIQUE.	3
CHAPITRE I.	
Observation.	6
CHAPITRE II.	
Revue de la littérature	27
A - Les éléments du diagnostic de l'hypoventilation alvéolaire primitive.	27
B - Evolution.	60
C - Traitement.	70
CHAPITRE III.	
Etio-pathogénie.	75
CHAPITRE IV.	90
Rapports de l'hypoventilation alvéolaire avec le syndrome de Pickwick et la Narcolepsie.	
CONCLUSIONS.	98
BIBLIOGRAPHIE.	99

INTRODUCTION

L'acte ventilatoire a naturellement comme but final l'hématose du sang qui traverse les poumons afin que soit satisfaite la respiration tissulaire. De nombreux mécanismes sont nécessaires pour qu'à une ventilation correcte corresponde une hématose satisfaisante : les principaux sont la ventilation alvéolaire, la diffusion des gaz à travers la membrane alvéolo-capillaire et la circulation pulmonaire. La notion de ventilation alvéolaire s'est conçue d'elle-même lorsque les physiologistes ont pris conscience que la ventilation externe, telle qu'on pouvait la recueillir à la bouche d'un sujet, ne reflétait pas obligatoirement le niveau de la ventilation profonde, c'est-à-dire du brassage d'air à l'intérieur des alvéoles ; l'existence d'un long conduit à multiples bifurcations entre la bouche, lieu de la prise d'air, et l'alvéole lieu des échanges, entraine pour des raisons mécaniques simples des conséquences non négligeables : en effet, si, comme le chien qui halète, le volume de chaque inspiration est trop petit, cette quantité d'air frais inspiré ne fait que balayer les conduits sans jamais pénétrer dans les alvéoles, ce qui rend la respiration inefficace ; d'où cette notion d'espace mort dont on est obligé de tenir compte lorsqu'on veut apprécier la ventilation réelle au niveau des alvéoles. La ventilation externe ($\dot{V}$) est donc le produit de la fréquence ventilatoire par le volume courant ($\dot{V} = f \cdot Vc$) ; la ventilation alvéolaire se définit comme le produit de la fréquence par le volume courant moins le volume de l'espace mort ($\dot{V}A = f\ (Vc - Vem)$. La respiration efficace ne peut donc s'exprimer qu'en ventilation alvéolaire. Normalement, chez un homme adulte de taille moyenne, la ventilation alvéolaire est de 5 à 6 litres par minute, ce qui représente environ 70 % de la ventilation globale.

De nombreuses circonstances pathologiques peuvent entrainer une hypoventilation alvéolaire qui se traduira naturellement par un déficit de l'hématose (hypoxémie et hypercapnie) ; on distingue même des hypoventilations alvéolaires localisées et des hypoventilations globales ; dans les hypoventilations localisées une compensation peut se faire dans les territoires où la ventilation alvéolaire reste normale et de ce fait, il n'y a pas d'hypercapnie.

Les hypoventilations alvéolaires globales peuvent avoir de nombreuses origines, c'est-à-dire être sous la dépendance de multiples mécanismes : le plus fréquemment cette hypoventilation globale est en rapport avec d'importants troubles de la mécanique pulmonaire (bronchopathie, emphysème, gibbosité). Cependant quelques fois, malgré un parenchyme pulmonaire et une cage thoracique normale, peut survenir une hypoventilation alvéolaire qui est alors en rapport avec une diminution de la ventilation globale par atteinte du système nerveux central ; on comprend bien d'ailleurs que si les centres respiratoires envoient moins d'influx stimulants au système thoraco-pulmonaire, la ventilation sera diminuée. En somme, ce type d'hypoventilation alvéolaire d'origine centrale correspond aussi à une diminution de la ventilation globale : $\dot{V}$ et $\dot{V}A$ sont proportionnellement diminuées. Tel n'est pas le cas lors des bronchopathies chroniques ou des emphysèmes où $\dot{V}A$ est diminuée mais $\dot{V}$ reste normale, dans ce cas là, c'est l'efficacité ventilatoire qui est donc diminuée.

L'hypoventilation alvéolaire centrale s'observe dans divers cas pathologiques :

- d'abord au cours des lésions anatomiques du système nerveux central comme c'est le cas dans la forme bulbaire de la poliomyélite.

- le syndrome de PICKWICK est rattaché à ce type d'hypoventilation alvéolaire centrale par la plupart des auteurs. Décrit par BURWELL en 1956, ce syndrome associe une obésité majeure, une hypoventilation alvéolaire, des accès de sommeil diurnes, des pauses respiratoires et des tressaillements musculaires.

- Enfin, on a décrit ces dernières années un type spécial assez proche du Pickwick, mais sans obésité, d'origine encore inconnue appelé hypoventilation alvéolaire primitive idiopathique et essentielle. Cette forme d'hypoventilation alvéolaire encore assez mal connue a été appelée, pour des raisons que nous verrons, syndrome de la malédiction d'Ondine.

H I S T O R I Q U E

RICHTER T., WEST JR. et FISHMAN AP. (68) en I957 décrivent la première observation d'hypoventilation alvéolaire primitive avec diminution de la sensibilité du centre respiratoire.

En fait, des observations similaires ont été rapportées antérieurement en particulier par RATTO O., BRISCOE W.A. et MORTON J.W. en I955 (67). Ces auteurs dans leur publication "Anoxemia secondary to polycythemia and polycythemia secondary to anoxemia" (l'anoxémie secondaire à la polyglobulie et la polyglobulie secondaire à l'anoxémie) citent le cas d'un homme de 63 ans présentant une polyglobulie, une anoxémie, une rétention de CO_2 et dont l'étude de la fonction pulmonaire est normale. Le diagnostic de dépression des centres respiratoires bulbaires est porté par exclusion. Ils soulèvent le problème de savoir si cette lésion centrale est primitive ou secondaire à des thromboses provoquées par la polyglobulie.

De pus en I956, PARE P. et LOWENSTEIN L. (6I) publient un cas comparable chez un homme de 35 ans et proposent une classification des polyglobulies.

Il faut citer aussi une observation du Médical Grand Rounds MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL(AUSTEN F. et KNOWLESS J.H.) en I956 (6) d'hypoventilation alvéolaire chez une femme de 36 ans non obèse.

Il est de même possible que dès I95I, parmi les malades rapportés par NEWMAN W., FELTMAN J.A., et DEVLIN B. (52) dans leur article "Pulmonary function studies in polycythemia vera" (Fonction pulmonaire dans la polyglobulie primitive) un d'entre eux, modérément obèse, soit le premier exemple d'hypoventilation alvéolaire primitive.

Ces différents auteurs ont donc bien décrit des observations d'hypo-

ventilation alvéolaire primitive mais n'individualisent pas ce syndrome avec netteté. Il faut véritablement attendre 1957 pour que RICHTER T., WEST J.R. et FISHMAN A.P. (68) le dégage clairement.

En 1962, SEVERINGHAUS J.W., MITCHELL R.A. (78) dénoment ce syndrome : "Ondine's curse" ou la "malédiction d'Ondine", ceci à propos de trois patients qui présentent ce tableau clinique dans les suites d'une intervention chirurgicale sur la moëlle cervicale haute et le tronc cérébral.

La source de cette dénomination est une légende de la mythologie allemande. Dans cette légende, Ondine est une sirène qui prend pour mari un homme qui, n'appartient pas au monde divin, mais à celui des humains. Ayant été trompée par ce mari, Ondine lui jette un sort qui consiste à lui ôter toutes ses fonctions automatiques et en particulier celle de respirer.

GIRAUDOUX J. (32) s'inspire de cette légende pour écrire une pièce en trois actes : ONDINE, jouée pour la première fois au théâtre de l'Athénée en 1939 sous la direction de Louis JOUVET. Dans cette pièce, Ondine est une nymphe de 15 ans qui vit parmi les hommes, recueillie et élevée par un couple de pêcheurs. Cependant, elle possède des dons surnaturels. Séduite par un chevalier, elle l'épouse. Le roi des sirènes lui fait auparavant accepter un pacte selon lequel le chevalier HANS, son mari doit mourir s'il la trompe. Ondine évolue donc parmi les humains.

Par ces propos, GIRAUDOUX J. fait une satire poétique du monde comme l'illustre la réponse d'Ondine lorsque le roi des Ondins lui demande si elle a connu le malheur après avoir appris que son mari l'a trompée : "Sûrement, mais là encore nous sommes chez les humains. Que je sois malheureuse ne prouve pas que je ne sois pas heureuse. Tu n'y comprends rien : choisir dans cette terre couverte de beauté, le seul point où l'on doive rencontrer la trahison, l'équivoque, le mensonge et s'y ruer de toutes ses forces, c'est justement là le bonheur pour les hommes..."

Le châtiment de HANS sera atroce, il va perdre toutes ses facultés

automatiques, et avant de mourir il dit à Ondine : "Depuis que tu es partie tout ce que mon corps faisait de lui-même, il faut que je le lui ordonne. Je ne vois que si je dis à mes yeux de voir, je ne vois le gazon vert que si je dis à mes yeux de le voir vert... J'ai à commander à mes sens, à trente muscles à mes os eux-mêmes. Un moment d'inattention et j'oublierai d'entendre, de respirer, il est mort parce que respirer l'embêtait dira-t-on..."

Cette illustration poétique d'un cas d'hypoventilation alvéolaire primitive est malheureusement médicalement bien incomplète.

L'hypoventilation alvéolaire primitive est rare puisqu'en I970, MELLINS R.B., BALFOUR M.H., TURINO G.M.,(46) dans une revue complète de la question ne parlent que de 30 cas mondiaux publiés.

Pour notre part, nous avons démontré actuellement une cinquantaine d'observations.

Les plus nombreuses se trouvent dans la littérature anglo-américaine (I6 - I8 - 25 - 33 - 35 - 46 - 48 - 50 - 5I - 53 - 54 - 6I - 67 - 68 - 70 - 7I - 77 - 88).

Les premières observations européennes sont rapportées par GARLIND T., et LINDERHOLM H. en I958, (28), en Scandinavie, puis par HADORN W., SCHERRER M. (38), en Suisse, et par GERARDY W., HERBERG D. (3I) en Allemagne. En France, les premiers cas publiés sont ceux de SARRAZIN A., POCIDALO J.J.,(73) en I96I, qui posent le problème de la différenciation avec le Pickwick, puis ATLAN G. (3) (Thèse de Paris de I963) amène des notions étiopathogéniques intéressantes et enfin WEITZENBLUM E., MEUNIER R. (89) rapportent un autre cas en I968. Les seuls enregistrements polygraphiques dans l'hypoventilation alvéolaire primitive sont réalisés par l'équipe Italienne de COCCAGNA G., MANTOVANI M... (I5) qui, de plus, compare ces enregistrements avec ceux obtenus dans le syndrome de Pickwick et la narcolépsie.

CHAPITRE I

OBSERVATION

Monsieur BUO. G. est adressé pour la première fois au Pavillon D : service de pneumophtisiologie du centre hospitalo-universitaire de GRENOBLE (Professeur G. ARNAUD) en avril I97I, pour pertes de connaissance brèves chez malade par ailleurs cirrhotique et présentant des surinfections bronchiques à répétition.

Ce malade est âgé de 64 ans, d'origine italienne, Son père et sa mère sont décédés respectivement à 80 et 88 ans d'ictus cérébral.

Monsieur BUO. appartient à une famille de neuf enfants. Une de ses soeurs est décédée à l'âge de 20 ans d'une maladie pulmonaire (le malade ne peut préciser laquelle), une autre soeur est décédée à 25 ans de tuberculose pulmonaire. Ses autres frères et soeurs sont actuellement en bonne santé. Monsieur Bu. est marié sans enfants.

Dans ses antécédents personnels, on note qu'il a présenté les maladies infectieuses de l'enfance (rougeole, coqueluche) sans complication.

En I958, Monsieur Buo. a été victime d'un accident de travail (Il a glissé sur une voie ferrée) qui a provoqué un traumatisme cranien sans perte de connaissance. Il a été hospitalisé dix jours à Bourg-Saint-Maurice. Les suites de ce traumatisme ont été simples.

Depuis l'âge de 28 ans, Monsieur Buo. a présenté 5 à 6 épisodes infectieux bronchiques, le dernier datant de I969.

Au point de vue professionnel, il est ouvrier dans une entreprise

de Travaux Publics. De I6 à 40 ans, il a été employé dans une tuilerie. Il a travaillé pendant 3 années en moyenne dans des carrières de calcaire.

Il s'agit d'un éthylique buvant deux à deux litres et demi de vin par jour. Il fume en moyenne un paquet de tabac par jour.

En juin I969, Monsieur BUO. est adressé dans le service de chirurgie vasculaire : Canel B (Professeur GAUTIER) du C.H.U. de GRENOBLE pour une paralysie de la main gauche.

Trois jours avant son hospitalisation, il aurait perdu connaissance alors qu'il s'apprêtait à monter sur sa bicyclette. Cette perte de connaissance aurait duré deux heures et trente minutes environ, aux dires du malade. Elle aurait été suivie d'une hémiparésie de la main droite. En fait, un médecin qui a alors été consulté, parle de début de Delirium tremens.

Deux jours après cet épisode, alors que le malade était couché, il a ressenti des picotements dans la main gauche puis a constaté qu'il ne pouvait plus la bouger. Il est alors hospitalisé.

A L'entrée, nous notions une main froide et douloureuse avec abolition du pouls radial gauche.

Une artériographie de l'humérale gauche est pratiquée, elle révèl une embolie de la fourche de l'artère Humérale gauche. Une infiltration stellaire est alors pratiquée mais ne provoque aucune amélioration.

Etant donné l'état général médiocre du patient, une intervention à minima est réalisée. Sous anesthésie locale, le Docteur MALLARD découvre l'artère radiale et pratique un dragage par sonde de Fogarthy. Deux embols sont ramenés que nous faisons examiner au Laboratoire d'Anatomopathologie.

En fin d'intervention, la main est chaude et le pouls radial gauche est perçu.

D'après l'examen histologique du caillot sa nature est fibrinoleu

cocytaire et cruorique mixte.

L'examen général révèle un malade cyanosé avec un faciès caractéristique de l'éthylique.

A l'auscultation pulmonaire, des sibilances et des ronchus sont entendus dans les deux champs pulmonaires.

Une circulation collatérale; un faciès haut en couleur, une mauvaise hygiène dentaire sont trouvés à l'examen digestif. Il n'existe ni hépato mégalie, ni ascite.

Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles aux membres inférieurs, par contre les réflexes pupillaires sont normaux.

L'examen cardiovasculaire attire l'attention en raison d'un souff systolique de pointe. Un avis aux cardiologues est demandé.

Le docteur RIVAL, cardiologue, retient un souffle méso-systolique endapexien d'intensité 2/6, irradiant légèrement vers la pointe et le long du bord gauche du sternum. A son avis, il s'agit d'un souffle d'insuffisance mitrale d'origine athéromateuse, d'autant plus qu'il trouve une petite hypertension artérielle à I9/II cm de mercure.

Le coeur est sub normal à la radiographie. Il note sur l'électrocardiogramme un rythme sinusal à 55/mn avec un PR à I4/I00 seconde, un axe de QRS à 30°, un bloc incomplet de branche droit et une hypertrophie auriculaire droite peu marquée.

La possibilité d'une insuffisance respiratoire chronique a été évoquée mais malheureusement aucune épreuve fonctionnelle ni aucun dosage des gaz du sang artériel n'ont été pratiqués.

Des examens biologiques ont été effectués :

- Une numération formule qui donne les résultats suivants :
  - Hématies : 5 800 000

- Leucocytes : 5 500
- Hémoglobine : I08 %, I7,3 g/I00 ml.
- Valeur globulaire : 0,94
- Plaquettes : nombre normal.
- Polynucléaires neutrophiles : 20
  éosinophiles : 0
  basophiles : 0
- Lymphocytes grands : 6
  petits : I0
- Monocytes : 2.

- L'azotémie est élevée puisque de 0,70 g/l. Le malade s'étant mal alimenté depuis plusieurs jours, il s'agit sans doute d'une hyperazotémie par dénutrition.

- La glycémie est de 0,99 g/l.

- La recherche de sels et pigments biliaires est négative. Le cholestérol est de 2,40 g/l. Le taux de prothrombine est de 95 %. L'électrophorèse donne les résultats suivants :

- Albumine : 43,5 g
- Alpha 1 : 7 g/l
- Alpha 2 : I2,5 g/l
- Béta : I7,5 g/l
- Gamma : I9,5 g/l.

Le malade sort au bout de dix jours avec une ordonnance de PAPAVERINE*.

Un traitement anticoagulant n'a pas été entrepris car le malade est très peu coopérant.

Un mois après sa sortie, il est revu en consultation. Il va bien. Le pouls radial gauche est bien perçu.

Première admission.

Deux ans après environ, le malade entre pour la première fois dan le service de Pneumologie du Professeur ARNAUD (Pavillon D) en avril I97I.

Depuis une année environ, le malade a présenté plusieurs épisodes de décompensation cirrhotique avec ascite, oedèmes des membres inférieurs. Ces épisodes ont été traités par un médecin avec des diurétiques, du potassium, de extraits hépatiques et de la Vitamine K.

De plus, son médecin lui prescrit de façon régulière des broncho-dilatateurs et des fluidifiants bronchiques.

A son entrée dans le service, Monsieur BUO. se plaint d'asthénie marquée, de vertiges très fréquents, de dyspnée discrète n'apparaissant qu'à l'effort, de somnolence post-prandiale, mais pas de somnolence au cours de la journée. Le malade tousse surtout le matin et présente des expectorations blan ches, mousseuses, parfois verdâtres qui étaient striées de sang quinze jours avant son hospitalisation.

Le malade est apyrétique. Il pèse 82 kg, mesure I,6I m. Il a un visage couperosé et cyanosé.

Le pouls est à 60 pulsations par minute, la tension artérielle est à I4/7 cm de mercure. Le souffle de pointe est retrouvé et a les mêmes ca-ractères que lors de l'hospitalisation de I969. Il existe de nombreuses varic au niveau des membres inférieurs ainsi que de l'oedème prédominant au niveau pieds.

Au point de vue neurologique, il faut noter un tremblement des extrémités et des réflexes ostéo-tendineux faibles au niveau des extrémité Le malade se plaint d'insomnie et de vertiges mais il n'existe pas de nystagmu

L'examen digestif montre une imprégnation éthylique certaine : vi sage au teint fleuri, tâches rubis sur l'abdomen, angiomes stellaires, lame d'ascite avec matité des flancs, foie débordant le grill costal, pas de subict

conjonctival.

Des sibilances et des ronchus sont entendus au niveau des bases pulmonaires avec une prédominance du côté droit.

Des examens biologiques sont entrepris.

Le bilan hépatique est à la limite supérieure du normal.

- Les phosphatases alcalines : 32 mUI (Nle I5 à 30 mUI)
- Transaminases TGO : I9 mUI (Nle 2 à I3 mUI)
  TGP : 25 mUI (Nle 2 à I3 mUI)
- Bilirubine totale : 9,5 mg/l
- Bilirubine directe: I,5 mg/l
- Bilirubine indirecte : 8 mg/l
- Cholestérol : 2,70 g/l.

L'électrophorèse révèle une hyperbétaglobulinémie.

	Albumine	Alpha 1	Alpha 2	Béta	Gamma
Valeurs normales.	66,5	2	7,5	9	I5
Malade	53,5	4	9	I5	I8,5

Le taux de prothrombine est supérieur à I00 %.
Pas de sels et pigments biliaires dans les urines.

- La glycémie est de 1 g/l. Il n'y a pas de glycosurie.
- Dans les urines, il n'existe ni corps cétoniques ni hémoglobine.
- Le pH est de 6. Pas d'albuminurie.

- L'azotémie est de 0,42 g/l.

Les tests syphilitiques sont négatifs.

La numération formule est la suivante :

- Hématies : 5 300 000
- Hématocrite : 52 %
- Hémoglobine : I6 g/I00 ml.
- Leucocytes : 6 600
- Plaquettes : normales
- Formule leucocytaire : Neutrophiles : 57 %
  Eosinophiles : 0
  Basophiles : 0
  Lymphocytes grands : I3 %
  " petits : 24 %
  Mononucléaires : 6 %
- Le fer sérique est de I42 microgr./I00 ml.

Les examens de crachats sont entrepris.

A l'examen direct, les bacilles tuberculeux sont absents à trois reprises, les cultures sur milieu de Lowenstein et Coletsos sont négatives.

Un cliché thoracique et des tomographies pulmonaires révèlent une pachypleurite apicale droite avec des nodules apicaux bilatéraux ainsi que de grosses artères pulmonaires.

La scintigraphie pulmonaire est normale.

Au point de vue cardiaque :

Un cliché thoracique montre un coeur de volume sub-normal.

L'électrocardiogramme (Docteur DENIS) est dans les limites du normal, il existe seulement un hémibloc antérieur gauche mais aucun signe de retentissement cardiaque droit.

Un électroencéphalogramme est normal.

Un prélèvement artériel pratiqué trois jours après son admission apporte des résultats surprenants.

En effet, il existe une hypercapnie nette (54,2 mm Hg), et une hypoxémie indiscutable (89 %). Le pH est normal 7,37.

Cette hypoventilation alvéolaire est contrôlée à plusieurs reprises comme le montre le Tableau A.

Surtout l'épreuve d'effort et l'exploration fonctionnelle pratiquées au Laboratoire de Physiopathologie respiratoire du Pavillon Escoffier (Professeur PARAMELLE) ne sont pas en rapport avec une bronchopathie chronique et ne peuvent en aucun cas rendre compte d'une telle hypoventilation alvéolaire

En effet, l'épreuve d'effort est bien supportée (La pression partielle en CO_2 s'améliore même). L'épreuve fonctionnelle montre une diminution de la capacité vitale avec un volume expiratoire maximum seconde de deux litres et un rapport VEMS/CV correct.

	Mr BUO.	Valeurs Théoriques
CV	3090 cc	4100 cc
% CV	75 %	
VEMS	2010 cc	
$\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}}$	65 %	70 %

L'épreuve pharmacodynamique à l'aleudrine est négative.

RESULTATS DES DIFFERENTS PRELEVEMENTS ARTERIELS PENDANT LE PREMIER SEJOUR

	pH	CO_2 Total Vol. %	$PaCO_2$ mm de Hg	PaO2 mm de Hg	SaO2 %	Ht %
Valeurs Normales	7,38-7,42	56	38 à 43	80 à 90	95	46 à 48
Le 22/4/7I Repos	7,37	7I,5	54,2	64	89	63
Le 6/5/7I Repos Effort	7,39	58,6	42,5 P_ACO_2=37,3	60	9I	48
Le IO/5/7I Repos Effort	7,375	62,3	47,5 P_ACO_2=42,4	64	90	51

TABLEAU A

La pression alvéolaire en gaz carbonique (PACO2) est de :

- le 22/4/7I PACO2 = 42,1 mm de Hg
- le 6/5/7I PACO2 = 37,3 mm de Hg
- le IO/5/7I PACO2 = 42,4 mm de Hg.

Au point de vue thérapeutique, la malade a reçu pendant quinze jours, une ampoule de Théophylline intraveineuse deux fois par jour.

Le malade sort du service au bout de trois semaines environ. Les gaz du sang se sont améliorés (Tableau A).

Il sort avec des conseils diététiques (régime hypocalorique) et un traitement comportant desstimulants respiratoires.

Le malade ne reprend pas son travail, mais mène une vie normale

dans son foyer, il effectue même de petits travaux.

Deuxième admission.

Il rentre à nouveau dans le service un an après pour un nouveau bilan.

En juin I972, le malade présente pratiquement toujours la même symptomatologie (vertiges, asthénie, dyspnée légère). La toux s'est améliorée, le malade ne crache presque plus.

Depuis l'hospitalisation précédente, il n'a pas présenté de surinfections bronchiques, ni de poussées oedèmatoascitiques. Il a bien suivi les conseils diététiques, il a maigri de six kilogrammes, il pèse actuellement 76 kg.

Son pouls est à 52 pulsations par minute, la TA est de I5/8. Le souffle systolique est retrouvé. Il existe un oedème discret au niveau des pieds.

Le visage est cyanosé. Des sibilances et des ronchus sont présents dans les deux champs pulmonaires. On perçoit une submatité des bases à la percussion.

Au point de vue digestif, il existe un subictère conjonctival, une hépatomégalie, mais pas de spénomégalie.

L'examen neurologique est identique à celui du séjour de mai I97I.

De nouveaux examens biologiques sont entrepris.

- L'équilibre hydro-électrolytique est correct.

  - Na = I44 meq.
  - K = 4 meq.
  - Chl. = I00 meq.
  - Ca = I02 mg/l
  - Ph = 30 mg/l

- La réserve alcaline est élevée 38 meq.

- La glycémie est normale : 1 g/l.

- Il n'existe pas d'altérations des fonctions rénales. L'azotémie est de 0,44 g/l avec une créatininémie de 9 mg/l.

- Le bilan hépatique.

  - Bilirubine totale = 6mg.
  - L'électrophorèse sanguine montre des chiffres identiques à ceux de mai I97I.

- Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

- La VS est de 2I mm à la première heure.
  de 60 mm à la deuxième heure.

- Numération formule :

  - Hématies = 4 500 000
  - Hématocrite = 46 %
  - Hémoglobine = I4,8 g/I00 ml.
  - Leucocytes = 7 200
  - Neutrophiles = 62 %
  - Eosinophiles = 1 %
  - Basophiles = 2 %
  - Lymphocytes { grands = I8 %
    { petits = II %
  - Monocytes = 6 %

- Un cliché thoracique révèle un coeur de volume identique au précédent séjour et de grosses artères pulmonaires.

- L'électrocardiogramme n'est pas plus altéré qu'en mai I97I.
Il ne montre pas de signes de retentissement cardiaque.

- Les gaz du sang confirment l'hypoventilation alvéolaire trouvée en I97I. Malgré l'amaigrissement de 6 kg, il n'y a pas d'amélioration. Au contraire, l'hypercapnie et l'hypoxémie sont plus marquées qu'en I97I.

pH	CO_2 Total	PaCO2	PaO2	SaO2	Ht
7,35	75,5 Vol	60 mm Hg	54 mm Hg	78,5 %	50 %

- Les épreuves fonctionnelles respiratoires révèlent une capacité vitale diminuée dans les mêmes proportions qu'en I97I mais, par contre il existe un syndrome obstructif de moyenne importance puisque le rapport $\frac{\text{volume résiduel}}{\text{capacité totale}}$ est augmenté à 49 % au lieu de 3I % et le rapport de TIFFENEAU est de 62 % au lieu de 68 % (Tableau B). Cependant un syndrome obstructif si peu important ne donne jamais une telle hypercapnie et une telle hypoxémie.

	3I/05/72	03/06/72	Valeurs théoriques
CV	2 400 cc	2 730 cc	3 900 cc
CV théorique	3 900 cc	3 900 cc	
% CV théorique	6I %	70 %	
VR	2 6IO cc		I 820 cc
C. Totale	5 3IO cc		5 720 cc
VR / CT	49 %		3I %
VEMS	1 500 cc	1 650 cc	
VEMS / CV	62 %	60 %	68 %
Epreuve pharmacodynamique à l'Aleudrine	CV = 2700 cc VEMS= 1560 cc VEMS/CV=58 %	CV = 3 030 cc VEMS = I 560 cc VEMS/CV = 54 %	

TABLEAU B

- L'hyperventilation volontaire améliore l'hypoventilation alvéolaire. La saturation oxyhémoglobinée passe de 8I % à 9I %, la PaCO2 est ramenée à la normale ainsi que le pH (TABLEAU C).

- Réponse ventilatoire à l'exercice musculaire.

Comme le montre le Tableau C, l'adaptation de la ventilation est

en partie conservée après un effort de 75 watts pendant 7 à 8 minutes. On note en effet, une amélioration de la saturation oxyhémoglobinée, la PaCO2 passe de 53 mm de Hg à 5I,4 mm de Hg, mais n'est pas ramenée à des taux normaux.

Ces faits sont formellement en contradiction avec une bronchopathie chronique.

- L'épreuve à l'oxygène.

Sous oxygène, la saturation oxyhémoglobinée gagne des valeurs normales, mais l'hypercapnie s'aggrave (Tableau C). Ceci prouve que le centre respiratoire est sensible au stimulus hypoxémique. La correction de l'hypoxémie par l'administration d'oxygène entraine une aggravation de l'hypoventilation alvéolaire, et par conséquent de l'hypercapnie.

	pH	CO2 Total Vol %	PaCO2 mm de Hg	Pa O2 mm de Hg	Sa O2 %	Ht %
Le 2/06/72 Repos	7,35	66,8	53	57	8I	44
Hypervent.	7,4I	63,8	44	70	9I	
Effort 75 W /7-8 mm	7,29	56,7	5I,4	62	87	
O2 PIO2 = 700	7,55	68,9	57,4	270	99	
Le 8/06/72 O2	7,37	6I,8	47	I36	98,5	47

TABLEAU C

- Le 2/06/72, la P_ACO_2 est de 52,3 mm de Hg.

- Des enregistrements spirographiques longs, d'une demi-heure, pendant lesquels le malade avoue s'être endormi, ne révèlent pas de pauses respiratoires. Pendant l'administration d'oxygène, qui comme on sait, est une condition favorisante à l'apparition de pauses respiratoires, nous n'enregistrons pas d'irrégularité du rythme respiratoire.

- Une épreuve de diffusion montre une diffusion un peu abaissée. Le coefficient de diffusion de l'oxyde de carbone : DLCO est de 9,85 ml/mm/mm Hg.

DLCO/VA = 3,48 normale = 4,55.

- Le gradient alvéolo-capillaire d'oxygène (pression alvéolaire de 700 mm de Hg pour une PaO2 de 270 mm de Hg) pourrait être en rapport avec un shunt droit - gauche. Mais celui-ci ne peut être que discret, s'il existe, car sous oxygène la saturation oxyhémoglobinée revient à la normale ce qui n'est pas réalisé en cas de shunt droit - gauche important.

- Un cathétérisme cardiaque révèle une hypertension modeste de l'artère pulmonaire. Les pressions dans les capillaires pulmonaires n'ont pas été obtenues.

La pression dans l'artère pulmonaire est augmentée lors de l'effort, elle revient à sa valeur initiale 7 minutes, après l'arrêt de l'effort.

Voir TABLEAU D.

Le malade sort douze jours après son admission. Le traitement comprend quelques stimulants respiratoires.

TABLEAU D

Pression au niveau	Veine Cave mm Hg	Oreillette Droite mm Hg	Ventricule Droit mm Hg	Artère Pulmonaire mm Hg
Diastolique		0	0	10 - 20
Systolique	8	10	50	40 - 52
Moyenne		5	16	29
Valeurs Normales		2	30/6	30/I6 moy. = 20

Epreuve d'effort

Valeurs initiales { Fréquence cardiaque / F.C. = 52/mm
Pression dans l'artère pulmonaire : pAP = 29 mm Hg.

	1 mm	2 mm	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm	7 mm
Effort de 40 Watts							
F.C./mn	70	80	80	80	80		
pAP mm Hg	46	50	52	52	54		
Effort de 80 Watts							
F.C./mn	90	90	90	90	90		
pAP mm Hg	58	59	60	6I	63		
Après l'effort.							
F.C./mn	90	80	70	70	70	60	60
pAP mm Hg	46	38	34	32	30	30	29

Troisième admission.

Le malade rentre à nouveau dans le service en septembre I972. Son état clinique est pratiquement inchangé. Il a pris cependant quelques kilogrammes. Cette prise de poids n'entraine pas d'aggravation de la dyspnée. On note un certain degré de somnolence mais sans pauses respiratoires.

- Des examens biologiques sont pratiqués.

La numération formule révèle une polyglobulie.

- Hématies : 5 400 000
- Leucocytes : 6 800
- Hémoglobine : I7,4 g/I00 ml
- Hématocrite : 60 %
- Polynucléaires : Neutrophiles : 68
  Eosinophiles :
  Basophiles
- Lymphocytes { Grands : I2 / Petits : I0
- Monocytes : I0

Bilan rénal

- L'azotémie est de 0,43 g/l
- La protéinurie est de 0,22 g/l
- La recherche d'hémoglobine et de corps cétoniques dans les urines est négative.
- Le pH urinaire est de 6.

La glycémie est de 1 g/l. Pas de glycosurie.

La vitesse de sédimentation est de 2 mm à la première heure, et de 6 mm à la deuxième heure.

L'hypoventilation alvéolaire s'est aggravée par rapport à juin I972 comme le montre les chiffres suivants :

pH	CO2 Total	Pa CO2	Pa O2	Sa O2	Ht
7,25	69 Vol.	68 mm Hg	53 mm Hg	72 %	34 %

L'exploration fonctionnelle ne révèle pourtant pas d'aggravation. Elle montre un tracé identique à celui de juin I972 avec un discret trouble obstructif respiratoire et un modeste élément spastique ; il y a toujours un trouble restrictif associé.

TABLEAU E

	2I/09/72	Valeurs Théoriques
C.V.	2 340 cc	3 900 cc
C.V. théorique	3 900 cc	
% C.V. théorique	60 %	
VEMS	1 4I0 cc	
$\frac{VEMS}{C.V.}$	60 %	68 %
Epreuve pharmacodynamique à l'aleudrine	C.V. = 2 760 cc VEMS = 1 560 cc $\frac{VEMS}{C.V.}$ = 56 % Test = + 11 %	

Le 2I/09/72, la ventilation minute est de 6 l/mn pour une fréquence respiratoire de 30. La ventilation minute est donc abaissée.

Le dosage des gaz du sang artériel est réitéré 3 fois pendant le séjour et montre une amélioration sous l'effet de la thérapeutique (Stimulants respiratoires).

Une épreuve à l'oxygène est renouvelée 2 fois, elle confirme chaque fois les résultats obtenus lors de la précédente admission : A savoir que la saturation oxyhémoglobinée revient à un taux normal alors que la pression partielle en gaz carbonique augmente sous oxygène. La ventilation minute s'abaisse à 4,8 l/mn.

TABLEAU F

	pH	CO2 Total Vol. %	Pa CO2 mm de Hg	Pa O2 mm de Hg	Sa O2 %	Ht %
Le 21/09/72						
Repos	7,3	72,5	64	53	75,5	59
O2 PiO2 = 840	7,25	71	70	300	99	
Le 25/09/72						
Repos	7,34	73,5	59,5	56	75	60
Le 27/09/72						
Repos	7,34	72,3	58,5	54	78	58
O2 PiO2 = 730	7,31	74	64,5	345	99,5	

La PACO2 est de 60 mm de Hg le 21/09/72.

Un cliché thoracique et un électrocardiogramme ne révèlent pas encore de retentissement cardiaque.

Le malade sort du service. Ses gaz du sang se sont améliorés, mais l'hypoventilation alvéolaire s'aggrave par rapport aux séjours précédents lors-

qu'on compare les valeurs initiales de la PaCO2 et de la Sa O2 lors des entrées successives du malade dans le service. (Voir Tableau G).

EN RESUME :

Il s'agit d'un homme de 64 ans, présentant une dissociation staturopondérale, qui se plaint de vertiges, céphalées, fatigue, dyspnée d'effort, et, chez qui, on découvre une hypoventilation alvéolaire.

Les épisodes infectieux bronchiques fréquents et, le trouble obstructif modéré à l'exploration fonctionnelle respiratoire, ne suffisent pas à rendre compte de l'hypoxémie et de l'hypercapnie présentées par le malade. D'autant plus que l'hyperventilation volontaire ramène à la normale la saturation oxyhémoglobinée et la pression partielle en gaz carbonique et, que la ventilation s'adapte en partie à l'effort. Le stimulus hypoxémique est conservé.

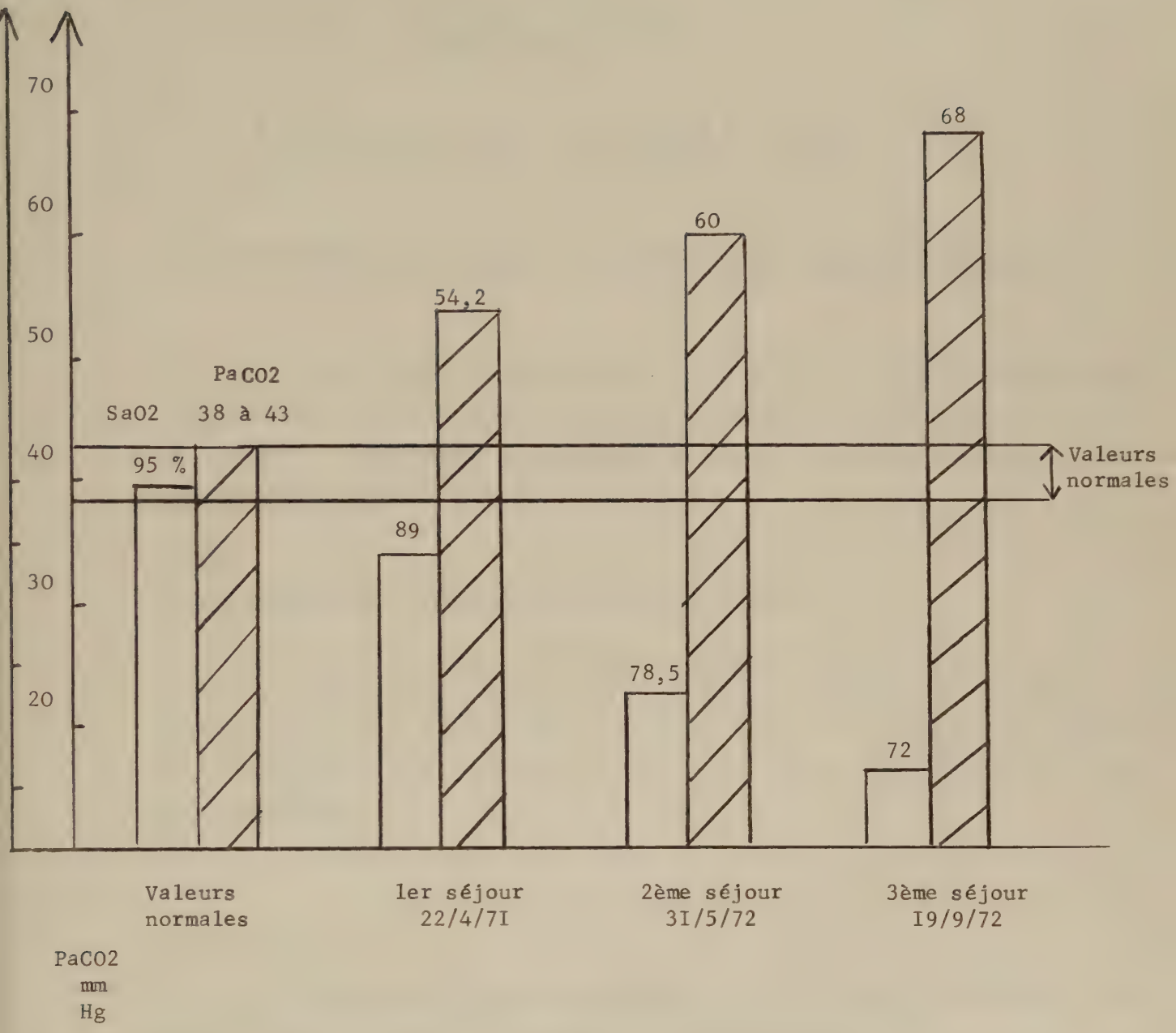
Il n'y a pas de pauses respiratoires même en respiration sous oxygène pur.

Un cathétérisme cardiaque révèle une hypertension discrète de l'artère pulmonaire mais, les clichés thoraciques, les électrocardiogrammes successifs ne montrent aucun retentissement cardiaque.

Les gaz du sang ne sont pas influencés par un amaigrissement de 6 kilogrammes. L'hypercapnie et l'hypoxémie s'altérent de plus en plus lors des différentes hospitalisations.

Par exclusion, nous avons porté le diagnostic d'hypoventilation alvéolaire primitive expliquée par un trouble central de la régulation de la ventilation.

L'origine de ce trouble central pourrait être une cause vasculaire vue les antécédents, d'embolie de l'artère humérale gauche, que ce malade a présenté en 1969.



EVOLUTION DES GAZ DU SANG

(TABLEAU G)

C H A P I T R E II

R E V U E D E L A L I T T E R A T U R E

A. - LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC D'HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE PRIMITIVE.

Nous avons vu précédemment qu'il n'existe qu'un nombre restreint d'observations d'hypoventilation alvéolaire primitive. Nous retrouvons dans les cinquante observations actuellement publiées, les mêmes éléments diagnostiques que chez Monsieur Buo. G.

I. SUR LE PLAN DES CARACTERES GENERAUX (Voir Tableau I)

1 - Il s'agit pratiquement toujours de sujets de sexe masculin. Il existe cependant quelques cas chez des femmes (7 femmes pour 43 hommes), en particulier c'est le cas des observations N° 1 et N° 3 rapportées par SERIFF (77), des observations d'AUSTEN (6), PARE (6I), EFRON (I9), PIOLINO et PERRET (63), TAITZ (84).

2 - L'âge moyen de ces sujets se situe entre 35 et 50 ans comme le montre le tableau I.

Certains malades ont cependant plus de 60 ans comme Monsieur BUO. (Observations de RATTO (67), RODMAN (7I), STRIEDER (82).

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire primitive a même été décrit chez des enfants et des nouveaux nés. Ces observations sont au nombre de quatre.

FISHMAN (25) en décrit un cas chez un garçon de trois ans et demi. MELLINS (48) chez un nouveau né de douze jours, cette observation est la seule où le syndrome peut être considéré comme congénital.

Les deux autres cas sont ceux de TAITZ (84) chez un nourrisson de treize mois et de COCCAGNA (I4) chez un garçon de dix ans.

3 - Le poids est en général normal. Nous notons cependant plusieurs observations chez des sujets modérément obèses ayant un poids légèrement supérieur à celui calculé avec la formule de LORENTZ :

$$\text{Poids (en kg)} = \text{taille (en cm)} - 100 - \frac{\text{taille(cm)} - 150}{4}$$

En particulier plusieurs malades ont un poids de plus de 80 kg pour une taille à peu près similaire à celle de Monsieur BUO. (STRIEDER (82), PANDE (56).

Nous pouvons donc dire qu'il s'agit soit de sujets ayant un poids normal, soit une légère dissociation staturo-pondérale, mais qu'il n'existe jamais d'obésité monstrueuse comme dans la majorité des Pickwickiens.

4 - Nous retrouvons dans quelques cas, comme chez Monsieur BUO., un éthylisme notoire (NAUGHTON (5I), WEITZENBLUM (89), EFRON (I9), et parfois un abus de cigarettes.

Nous ne pouvons pas cependant considérer l'alcoolisme ou le tabagisme comme une condition favorisante.

II. LES SIGNES CLINIQUES SONT NOMBREUX.

Certains ont un rapport indiscutable avec l'hypercapnie.

1 - Les céphalées sont fréquemment retrouvées (Tableau I).

Elles n'ont pas de caractères particuliers.

2 - Les malades se plaignent souvent de fatigue, d'asthénie importante, de faiblesse musculaire.

3 - La cyanose est un des signes fondamentaux. Plusieurs auteurs ont noté l'augmentation de cette cyanose pendant le sommeil (MELLINS (48), EFRON (I9), GLENN (33), Mac NICOL (46).

Elle disparait ou du moins s'atténue parfois lors de l'examen du malade, lorsqu'il parle ou lorsque nous lui demandons d'effectuer des mouvements respiratoires amples.

4 - La dyspnée est le plus souvent absente ou du moins discrète, lorsqu'elle existe, elle apparait, alors lors de l'effort. Par contre, elle apparait et devient prédominante lors de retentissement cardiaque.

Au repos, l'absence de dyspnée contraste avec une cyanose indiscutable.

5 - Il existe parfois des symptômes de bronchopathie, en particulier toux et expectorations comme chez Monsieur BUO.

La toux ramène des crachats mousseux, parfois purulents et même hémoptoïques.

Mais comme le souligne WEITZENBLUM (89), le catarrhe bronchique ne rend pas compte à lui seul de l'hypoventilation alvéolaire et ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'hypoventilation alvéolaire primitive.

6 - Les vertiges, les secousses musculaires, le tremblement des extrémités sont notés dans un bon nombre d'observations.

7 - Au point de vue neuropsychiatrique, nous retrouvons :

- Soit des symptômes en rapport avec une maladie neurologique bien définie et connue.

Tel est le cas du malade de GARLIND et LINDERHOLM (28) qui est un parkinsonien : parkinson consécutif à une encéphalite épidémique, de même le malade de STRIEDER (82) est atteint de maladie de parkinson.

Le malade (Observation N° 4) de RODMAN (7I) est atteint de syringomyélie. Certains malades présentent une hémiparésie en rapport avec un accident vasculaire cérébral (OVERHOLT (54), GLENN (33).

- Des maladies psychiatriques sont décrites chez quelques malades.

Le malade (Observation N° I) de RODMAN (72) est schizophrénique. Un retard mental est présent chez le malade de SERIFF (Observation N° I (77), chez celui de GLENN (Observation N° I (33).

Des épisodes dépressifs sont aussi constatés (PARE (6I), ainsi que des épisodes de confusion mentale (OVERHOLT (54), WEITZEMBLUM (89).

- Les troubles de la mémoire, de l'idéation et parfois de la conscience peuvent être mis sur le compte de l'hypercapnie.

- D'autres symptômes sont décrits, tel un nystagmus (FRASER (26), Mac NICOL (46), tels des troubles de la déglutition (Observation N° 3 de GLENN (33), MELLINS (48).

- Du point de vue oculaire, le malade de Mac NICOL (46), Observation N° 3, présente un épisode de diplopie.

Deux malades présentent un oedème papillaire au fond d'oeil (Mac NICOL, Observation N° 3 (46), AUSTEN (6).

8 - La somnolence est retrouvée dans la moitié des cas environ. Elle est cependant généralement moins spectaculaire que celle présentée par les Pickwickiens.

9 - Toutes les éventualités sont décrites dans les troubles du rythme respiratoire.

Nombreuses sont les observations où nous ne trouvons aucune anomalie comme chez notre malade (Tableau I).

Certains auteurs parlent de respiration irrégulière et superficielle s'accentuant pendant le sommeil (GRANT (35), MELLINS (48), COCCAGNA (I5),

REVUE DE LA LITTERATURE

TABLEAU I CLINIQUE

AUTEURS REFERENCES	cya-nose	dys-pnée	toux exp.	Ce. Fa.	Troubles Neuro-psy	Somno-lence	Tr.du rythme resp.	sexe	age	Pds Kg	T. m	Ta. Al.
RATTO(67)	+	-			tr. de mémoire			H	63			Al?
PARE(61)				Ce. Fa.	dépression				35	trapu		
AUSTEN(6)	+	+	+	Ce.		+		F	36	68		Ta.
EFRON(19)	+				faim++			F	50			
RICHTER(68)	+	+		Fa.	Vertiges Inconsc.	+		H	37	49	1,65	
GARLIND(28)	+	+		Fa.	Parkinson	+		H	45	84	1,77	
HADORN(38)	+						superf.	H	38			
LAWRENCE(43)		+						H	37	74,9	1,58	Ta.
RODMAN(70)		+		Fa.				H	62			
GERARDY(31)				Ce.	+			F	37	40	1,48	
FRUHMAN(27)	+	-		Fa.				H	20	66	1,82	
NAEYE(50)	+		+	Fa.	Stupeur	+	superf. irrégul.	H	38		1,67	
SARRAZIN(73)	+			Fa.	Vertiges	+		H	37	85	1,65	
COHN(16)	+	+		Ce.	Coma BBK	+	apnées	H	43	89,4		
RODMAN(71) 1	+	+		Fa.				H	41			
2				Ce.			Cheynes Stokes	H	39			
3	+			Fa.		+	Cheynes	H	62			
4					Syringom		Apnées	H	27			
SEVERINGHAUS (78) 1					Convul.		Apnées					
2							Cheynes Stokes					
3							Apnées					
ATLAN(3)	+	-		Ce. Fa.	Insomnie	+	irrégul.	H	37	80	1,82	

TABLEAU I (SUITE)

AUTEURS REFERENCES		cyanose	dyspnée	toux exp.	Ce. Fa.	troubles neuropsy	somnolence	Tr.du rythme resp.	sexe	age	Pds Kg	T. m	Ta. Al.
FRASER(26)			+		Ce.	nystag.	+	superf.	H	44	65,8	1,65	
PIOLINO(63)		+	+			+			F	50	89	1,62	
FISHMAN(25)				+		troubles dienceph.	+	apnée	H	3½	25	1,08	
GRANT(35)		+	+ −		Ce. Fa.				H	49	72	1,60	
MAC NICOL(46)	1	+	+ −	+	Ce.	coma	+		H	53	90		
	2		+	+			+		H	56	95		
	3	+	+	+	Ce.	diplopie	+	apnées	H	51	80		
	4	+		+	Ce.		+		H	48	59		
SERIFF(77)	1	+				retard mental myopathie			F	43			
	2								H	24			
	3								F	39			
TSITOURIS(88)		+			Ce Fa		+	irregul	H	42			
STRIEDER(82)		+				Parkinson	+		H	62	90	1,63	Ta.
ATLAN(4)	1	+			Ce Fa		+		H	40	80	1,82	
	2		+						H	42		1,62	
OLIVA(53)		+	+		Fa		+	superf.	H	27			
OVERHOLT(54)	1	+	+		Ce	confusion	+	Cheynes Stokes	H	42	795	1,72	
	2	+		+	Fa	confusion		irrégul	H	46	72	1,57	
WEITZENBLUM(89)		+				confusion	+	lente	H	46	75		Al
CHIESA(12)		+			Ce		+		H	42	62	1,54	
COCCAGNA(15)		+					+	pauses	H	10			

TABLEAU I (SUITE)

AUTEURS REFERENCES		cya-nose	dys-pnée	toux exp.	Ce. Fa.	troubles neuropsy	somno-lence	tr.du rythme resp.	sexe	age	Pds Kg	T. m	Ta. Al.
GLENN(33)	1	+				retard mental	+	gasps	H	38			
	2	+			Ce.		+	apnées	H	58			
	3	+			Ce.	vertiges hémipar.		Cheynes Stokes	H	44			
	4						+	superf.	H	47			
MELLINS(48)		+						superf.	H	12j	-2DS		
NAUGHTON(51)			+	+	Fa				H	46	68		Ta. Al.
PANDE(56)		+					+		H	58	82	1,85	
TAITZ(84)								apnées	F	13m			
Mr Buo.		+	+ -	+	Ce Fa			NON	H	64	82	1,61	Ta. Al.

LEGENDE

exp.=expectorations

Ce. =céphalées

Fa. =fatigue

Tr.du Rythme rep. =Troubles du rythme respiratoire

Pds = Poids T.=Taille en mètres

Inconsc.=inconscience

Syringom. =syringomyélie

Convul. = convulsion

troubles dienceph.=troubles diencéphaliques

superf.=respiration superficielle

irrégul.=respiration irrégulière

Ta. Al. = Tabac alcool

FRASER (26). Certaines observations mentionnent des épisodes d'apnées (TAITZ (84), RODMAN : Observation N° 4 (7I), MELLINS (48), COHN (I6), GLENN : Observation N° 2 et 3 (33), Mac NICOL : Observations N° 3 (46), d'autres de véritables respirations de CHEYNE-STOKES qui apparaissent surtout pendant le sommeil (RODMAN : Observation N° 3 (7I), Observation N° 3 de GLENN (33), Observation N° I d'OVERHOLT (54), ou après administration de NEMBUTAL (Observation N°2 de RODMAN (7I).

IO - En cas de défaillance cardiaque surviennent les symptômes correspondants (en particulier oedèmes des membres inférieurs, dyspnée, hépatomégalie).

Nous reviendrons sur cette défaillance cardiaque dans le chapitre évolution.

III. BIOLOGIQUEMENT (Voir Tableau II).

1 - La polyglobulie est l'élément dominant que nous retrouvons dans pratiquement toutes les observations.

- Elle est en relation avec l'hypoxémie. Ceci est bien connu chez les sujets habitants en haute altitude.

- Il s'agit d'une polyglobulie de type secondaire. En effet, il n'existe ni élévation du taux des leucocytes, ni du taux des plaquettes. Il n'existe, par ailleurs, pas de splénomégalie.

- Un des éléments distinctifs entre la polyglobulie primitive et la polyglobulie secondaire est l'existence d'une désaturation oxyhémoglobinée. Selon PANDE (56), la saturation oxyhémoglobinée est rarement inférieure à 90 % et la rétention de CO2 est rarement présente dans la polyglobulie primitive.

Selon RATTO et BRISCOE (67), l'hypoxémie secondaire à la polyglobulie n'est pas du tout commune chez les malades atteints de polyglobulie primitive. Ils ont étudié 24 malades de cette affection, la saturation oxyhémoglo-

binée et les fonctions pulmonaires donnent des résultats normaux, excepté chez un malade qui est emphysémateux.

Ces études ont montré que le dérangement des fonctions pulmonaires est l'exception, plutôt que la règle lors de polyglobulie primitive.

RATTO et NEWMAN (67) citent des exceptions à cette règle. Cependant, il apparait actuellement que leurs malades n'étaient pas atteints de polyglobulie primitive, mais sans doute d'hypoventilation alvéolaire primitive avec polyglobulie secondaire.

- La réaction polyglobulique à l'anoxémie serait d'autant plus forte que le stimulus hypoxémique est permanent.

- Cette réaction polyglobulique est limitée par l'augmentation de la pression partielle en gaz carbonique et par l'infection pulmonaire (RATTO et BRISCOE (67).

- L'hématocrite des polyglobulies secondaires est généralement inférieur à 55 %, au contraire, celui des polyglobulies primitives est supérieu à 60 %.

Si notre malade confirme cette règle, puisque son hématocrite n'a jamais été supérieur à 60 % en l'absence de toute saignée, il n'en est pas de même pour les autres malades de la littérature. Nous retrouvons, en effet, des hématocrites supérieurs à 60 % et même supérieurs à 75 % (ALTAN (3), RODMAN (7I), WEITZENBLUM (89), PANDE (56), comme le montre le Tableau II.

- La réaction polyglobulique est due à une sécrétion d'érythropoïétine à l'inverse de la polyglobulie primitive (Thèse d'ATLAN (3).

2 - Le reste du bilan biologique (bilan hépatique, rénal, équilibre hydro-électrolytique...), est normal, excepté en cas d'association avec d'autres affections (éthylisme par exemple comme chez notre malade).

TABLEAU II- BIOLOGIE - SPIROMETRIE -

AUTEURS	NUMERATION FORMULE				R.A.	CV l	VEMS l	VEMS CV %	$\dot{V}A$ l/mn/m2	$\dot{V}$ l/mn/m2	f
	Ht %	G.R.	G.B.	Plqtes							
RATTO(67)	64	6M.	6800	140 000		4,1		79	1,7	4,8	22
PARE(61)	68	6,4M.	9200	Nle		4,9			1,24	3,3	23
AUSTEN(6)	64	6,4M.	13800	250 000	30Meq	1,77		88	3,87		18
EFRON(19)	54	5,1M.				2,8					
RICHTER(68)	54					2,8				3à6	17
GARLIND(28)		5,5M.	3100		27Meq	3,54			2,32 l/mn	4,92 l/mn	12
HADORN(38)	68	6,6M.	6800	125 000							
LAWRENCE(43)	66	6,5M.	Nle	Nle	28Meq	3,27				3,29	17
RODMAN(70)	61		6600		34Meq	2,73			1,3	5,38 l/mn	17
GERARDY(31)		6,2M.				84%		87	1,6 l/mn	2,8 l/mn	
FRUHMAN(23)	64	6,09M	5400			4,6			2,6 l/mn	6,3 l/mn	19
NAEYE(50)	52		8900		55Meq						
SARRAZIN(73)	69	7M.	9400	280 000	73Vol.	2,7	1,6	61		I0,3 l/mn	
COHN(16)	55		25400			4,6				5,3 l/mn	13
RODMAN(71) 1	75					66%			0,96		
2	56	Poly.				79%			1,37		
3	61								1,30		
4						80%			1,92		
SEVERINGHAUS (78) 1											
2											
3											
ATLAN(3)	68	7,4M.	17000	400000	32Meq	4,8	1,58	63	-de 40%		

TABLEAUII (SUITE)

AUTEURS REFERENCES	NUMERATION FORMULE				R.A.	CV	VEMS	VEMS	$\dot{V}A$	$\dot{V}$	f
	Ht %	G.R.	G.B.	Plqtes		l	l	CV %	l/mn/m2	l/mn/m2	
FRASER(26)	64		4850			2,8		82			6à10
PIOLINO(63)						2,7		85	21/mn	2,7 l/mn	
FISHMAN(25)			17600		+2,4						
GRANT(35)	62		7900	314 000		3,06				4,5 l/mn	
MAC NICOL(46) 1		Poly.	Nle	Nle		2,82	1,40	54	3,22		20
2	53					1,62	1,30	52	3,77		12
3	51					2,73	1,30	54	2,22		12
4	47		Nle	Nle		2,57	1,45	47	3,03		24
SERIFF(77) 1											
2											
3											
TSITOURIS(88)	56		6200			4,1			1,5	2,1	7
STRIEDER(82)	48		Nle		36Meq	2,65	2,02			5,29 l/mn	
ATLAN(4) 1	68		Nle	Nle	35Meq	4,4	3	70			
2	68					3,02	2,8	80			
OLIVA(53)	65		10000			3,7					
OVERHOLT(54) 1	61	Poly.	Nle	145 000		4,08					12
2	60		9600	156 000		2,5	1,7	68		7,69 l/mn	15
WEITZENBLUM(89)	65	5,6M.	9800		72Vol	3,22	1,72	52	2,63 l/mn	4 l/mn	6,5
CHIESA(12)					33,1	2,8	2,05	73		5,6 l/mn	
COCCAGNA (15)	50	5,58				Nle	Nle	Nle			

TABLEAU II (SUITE)

AUTEURS	NUMERATION FORMULE				R.A.	CV l	VEMS l	VEMS/CV %	V̇A l/mn/m2	V̇ l/mn/m2	f
	Ht %	G.R.	G.B.	Plqtes							
GLENN(33) 1	62										
2											
3	41										
4											
MELLINS(48)			Nle		41Meq						
NAUGHTON (51)	54		8000			4,7	3,5			~~l/mn~~	
PANDE(56)	67		5700	142 000		3,1				6,17 l/mn	
TAITZ(84)											
Mr BUQ.	60	5,4	6800			2,3	1,4	60		6 l/mn	30

LEGENDE

Ht : Hématocrit

G.R.: globules rouges

G.B.:Leucocytes

Plqtes : Plaquettes

R.A. : Reserve alcaline

CV : Capacité vitale

VEMS : volume expiratoire maximum seconde

$\frac{VEMS}{CV}$: Rapport de TIFFENEAU

VA: Ventilation alvéolaire

V : Ventilation minute

f :Féquence respiratoire

M; :million

Nle : Taux normal

Par contre, l'équilibre acido-basique est perturbé comme le montre les gaz du sang artériel et la réserve alcaline.

IV. LES GAZ DU SANG ARTERIEL (Voir Tableau III)

Il existe une hypoventilation alvéolaire habituellement sévère, excepté dans le cas N° 4 de RODMAN (7I).

1 - L'hypoxémie avec désaturation oxyhémoglobinée est nette, La saturation oxyhémoglobinée se situe dans les observations de la littérature entre 52 et 90 %.

Chez notre malade, nous notons une aggravation de l'hypoxémie : 89 % lors de la première admission, 68 % lors de la troisième admission (Voir Tableau G).

- Selon FISHMAN (25), l'hypoxémie est moins digne de confiance pour détecter une hypoventilation alvéolaire que la pression partielle en CO2. En effet, la pression partielle en oxygène est perturbée dans de multiples conditions.

Par contre, la balance entre la ventilation alvéolaire et la production métabolique de CO2 doit être précise pour maintenir une PaCO2 relativement constante. Une réduction à peine perceptible de la ventilation alvéolaire peut suffir à établir une hypercapnie et une acidose respiratoire.

2 - L'hypercapnie est naturellement toujours présente de degré variable suivant le stade d'évolution de la maladie.

Nous trouvons des chiffres allant de 83 mm de Mercure (ALTAN (4), à 86 mm de Mercure (OVERHOLT (54), et même 95 mm de mercure (MELLINS (48), pour ne citer que ces exemples.

Généralement, cette hypercapnie est sévère, supérieure à 50 mm de

mercure dans toutes les observations (excepté l'Observation N° 4 de RODMAN (7I

3 - Le pH se situe soit à la limite inférieure de la normale, soi nettement inférieure à la normale.

Ceci témoigne d'une acidose respiratoire compensée par la rétention de bicarbonates au niveau rénal, comme le prouve, l'élévation de la réserve alcaline.

Cette hypoventilation alvéolaire est-elle due à une atteinte de la mécanique ventilatoire ?

V. L'ETUDE DES FONCTIONS PULMONAIRES (Voir Tableau II)

Celle-ci affirme le contraire.

1 - Les volumes pulmonaires (volume courant, capacité vitale, volume de réserve expiratoire, volume de réserve inspiratoire, volume résiduel) ainsi que les débits (volume expiratoire maximum seconde) sont dans presque toutes les observations de la littérature normaux, ou à la limite inférieure de la normale.

Il en est de même du rapport de TIFFENEAU (PARE (6I), EFRON (I9), GARLIND (28), LAWRENCE (43), TSITOURIS (88), STRIEDER (82), ATLAN (4), OVERHOLT (54), PIOLINO et PERRET (63).

Un syndrome obstructif est cependant présent dans quelques cas (Mac NICOL (46), SARRAZIN (73), RODMAN (7I).

La malade de WEITZENBLUM (89) présente un syndrome obstructif certain avec capacité vitale normale, volume résiduel normal, mais un rapport VEMS/CV à 52 %. Cependant, le volume expiratoire maximum seconde est supérieur à un litre, y compris au cours des périodes d'hypercapnie, ce qui est inhabitue dans une bronchite chronique sévère. L'auteur ne nie pas la possibilité

d'un certain degré de bronchite chronique, mais la responsabilité exclusive des poussées d'hypoventilation alvéolaire ne peut être uniquement attribuée à ces épisodes infectieux.

Notre malade pourrait se placer dans ce groupe, quoique le syndrome obstructif soit discret puisque le VEMS/CV n'a jamais été inférieur à 60 %.

- Un syndrome restrictif est décrit aussi dans quelques cas d'hypoventilation alvéolaire primitive, en particulier, les observations de GRANT (35) et FRASER (26).

Pour confirmer le fait que l'hypoventilation alvéolaire n'est pas due à une atteinte de la mécanique ventilatoire, ATLAN (3) rapporte dans un tableau la répartition des gaz du sang artériel, et particulièrement la PaCO2, en fonction du rapport de TIFFENEAU, chez 300 bronchorrhéiques chroniques (les mesures ont été faites dans le service du Professeur KOURILSKY à Paris).

Il a mentionné, dans ce tableau, un malade atteint d'hypoventilation alvéolaire primitive et s'aperçoit que celui-ci a une position bien distincte de celle des bronchorréiques chroniques.

Si nous figurons notre malade dans ce tableau, nous nous apercevons qu'il est aussi dans une position bien particulière.

Il ressort d'un travail plus récent sur les corrélations entre les valeurs spirographiques et les gaz du sang artériel au repos et à l'effort chez 250 insuffisants respiratoires (PARAMELLE F. (60), qu'une relation plus satisfaisante existe entre le VEMS et la SaO2 à l'effort, chez ce type de malade.

Pour un VEMS supérieur à 1 500 cc la SaO2 d'effort est très rarement inférieure à 89 %. Notre malade ne se situe pas non plus dans les normes.

2 - L'étude de la distribution par le temps de mixique, ou le temps d'homogénéisation à l'intérieur du poumon est normale (WEITLENBLUM (89), COHN (I6), GARLIND (28), LAWRENCE (43).

3 - Les compliances statiques et dynamiques ont été mesurées dans quelques observations et sont normales (PIOLINO (63).

4 - La diffusion alvéolo-capillaire est généralement correcte (OVERHOLT (54), RODMAN (7I), PANDE (56), AUSTEN (6).

Notre malade présente une épreuve de diffusion légèrement abaissée.

5 - La ventilation alvéolaire et la ventilation minute.

- Il ressort des observations de la littérature que la ventilation alvéolaire est insuffisante (inférieure à la normale de 1,8 à 2,3 l/mn/m2). Ce fait est prévisible puisque l'hypercapnie est constamment retrouvée.

Chez notre malade, la ventilation alvéolaire n'a pas été mesurée pour des raisons techniques, mais la présence de l'hypercapnie permet d'affirmer l'hypoventilation alvéolaire.

- La ventilation minute est dans un certain nombre de cas normale, ou légèrement abaissée (RATTO (67), PARE (6I), LAWRENCE (43), TSITOURIS (88), NAUGHTON (5I).

Ceci est surprenant, en effet, si l'origine de cette hypoventilation alvéolaire est centrale, comme nous le reverrons dans un chapitre suivant, la ventilation globale devrait être diminuée dans les mêmes proportions que la ventilation alvéolaire. Et le rapport $\dot{V}A/\dot{V}$ devrait être constant (60 à 70 %), ceci contrairement à la bronchique chronique et à l'emphysème, où la ventilation ($\dot{V}$) est normale, alors que la ventilation alvéolaire ($\dot{V}A$) est diminuée (ce qui prouve une mauvaise efficacité ventilatoire).

On retrouve cependant, dans quelques observations, une diminution proportionnelle de $\dot{V}A$ et $\dot{V}E$. Tel est le cas pour le malade de WEITZENBLUM (89) et le malade de PIOLINO (53).

WEITZENBLUM (89) pense que la constance du rapport $\dot{V}A/\dot{V}$ est un élément important du diagnostic.

Chez notre malade, nous pouvons affirmer que ventilation alvéolaire et ventilation minute sont diminuées. Nous ne pouvons cependant pas établir le rapport $\dot{V}A/\dot{V}$, puisque la ventilation alvéolaire n'a pas pu être établie.

Il est difficile de tirer des conclusions valables car la majorité des auteurs ne mentionnent pas la valeur de la ventilation minute et très rares sont les observations où ventilation alvéolaire et ventilation minute ont été mesurées.

6 - L'épreuve de l'hyperventilation amène une preuve supplémentaire et de poids pour démontrer qu'il ne s'agit pas d'un trouble de la mécanique ventilatoire, mais bien d'un trouble central (Voir Tableau III).

En effet, l'hypoventilation alvéolaire s'efface totalement lors de l'hyperventilation. La saturation oxyhémoglobinée regagne des valeurs normales, l'hypercapnie se normalise, le pH s'élève.

Ceci est une épreuve fondamentale qui doit être exigée pour affirmer le diagnostic "de syndrome de la malédiction d'Ondine". En effet, la réponse à l'hyperventilation est stéréotypée et aucun auteur ne rapporte de réponse paradoxale.

Il est regrettable que dans certaines observations cette épreuve n'ait pas été pratiquée.

Notre malade, lors de l'hyperpnée, resature son hémoglobine à un taux supérieur à 90 % et abaisse sa $PaCO_2$ au niveau de la normale.

L'efficacité de cette épreuve chez les autres insuffisants respiratoires chroniques, emphysémateux ou bronchiteux chroniques par exemple, n'est

pas aussi complète. En effet, les gaz du sang sont améliorés mais ne sont pas ramenés à des taux normaux.

Devant cet ensemble de données, il est logique de penser que les malades, atteints d'hypoventilation alvéolaire primitive, ont des possibilités mécaniques suffisantes pour assurer une ventilation normale, et que, s'il existe une hypoventilation alvéolaire, celle-ci est la conséquence d'un trouble central siégeant au niveau des centres respiratoires.

Différentes épreuves permettent de juger de la sensibilité et du fonctionnement des centres respiratoires.

VI. EXPLORATION DE LA SENSIBILITE DES CENTRES RESPIRATOIRES (Voir Tableau III).

1 - Sensibilité à l'oxygène

Sur les 50 malades de la littérature, l'épreuve à l'oxygène a été réalisée chez 33 patients.

- Chez la plupart des malades, l'enrichissement en oxygène de l'air inspiré entraine une dépression ventilatoire que traduit la baisse de la ventilation minute et l'élévation de la $PaCO_2$.

La SaO_2 regagne pour sa part, des taux normaux. Le pH diminue.

- L'élévation de la $PaCO_2$, lors d'administration d'oxygène est pratiquement toujours supérieure à 5 mm de mercure, exceptions faites pour l'observation d'AUSTEN (6), le cas N° 2 de Mac NICOL (46), et le malade de CHIESA (I2).

Il ne semble pas exister de relation entre la pression partielle initiale en gaz carbonique et la dépression de la ventilation sous oxygène.

En effet, la $PaCO_2$ du malade de PIOLINO (63) s'élève de + 7mm de mercure sous I00 % d'oxygène avec une $PaCO_2$ initiale de 5I mm de mercure, alors

que le malade d'EFRON (I9) qui a une PaCO2 initiale de 72 mm de mercure, voit sa PaCO2 n'augmenter que de + 3 mm de mercure sous IOO % d'oxygène. Cependant, ces exemples sont exceptionnels.

La dépression de la ventilation sous oxygène est donc sévère dans la plupart des observations puisque la PaCO2 s'élève de 5 mm de mercure au moins, tout comme est sévère l'hypercapnie initiale.

- Dans l'hypoventilation alvéolaire primitive le stimulus hypoxémique est donc primordial. Les centres respiratoires sont devenus tolérants à la rétention de CO2 (comme nous allons le voir ultérieurement). La correction de l'hypoxémie par l'administration d'oxygène supprime ce stimulus hypoxémique et par suite déprime la ventilation.

- Mais une telle réponse à l'administration d'oxygène ne survient pas uniquement chez les malades atteints du "syndrome de la malédiction d'Ondine", mais chez tous les insuffisants respiratoires chroniques.

A ce propos, il faut citer la publication de B. PARAMELLE (57) portant sur I97 insuffisants respiratoires chroniques par bronchopathies avec un trouble obstructif très sévère.

L'enrichissement en oxygène de l'air inspiré chez ces sujets, entraine une dépression ventilatoire d'autant plus franche que le pourcentage d'oxygène dans le mélange inhalé est plus grand, que le taux de la capnie initiale est plus élevé pour un même pourcentage d'oxygène.

Cette dépression de la ventilation dépend aussi du contexte clinique à savoir de l'état stable de l'insuffisance respiratoire ou bien des poussées d'insuffisance respiratoire.

Mais il considère que ces faits ne sont pas une règle absolue car le degré de chémosensibilité à l'oxygène est variable.

- En fait, l'insuffisant respiratoire chronique et le malade atteint d'hypoventilation alvéolaire primitive se comportent comme l'homme normal vis-à-vis de la sensibilité à l'oxygène.

En effet, chez l'individu normal, l'administration d'oxygène diminue de IO % les débits ventilatoires. Chez celui-ci la PaO2 est un stimulus spécifique des chémorécepteurs carotidiens et aortiques. L'hyperoxie provoque une véritable chémodénervation. De même, il existe une grande variabilité de la réponse à l'oxygène chez l'individu normal.

- Quelques exceptions sont cependant rapportées dans la littérature. Deux auteurs ont en effet, obtenu une réponse paradoxale à l'administration d'oxygène (RODMAN (7I), Mac NICOL (48).

Le troisième malade de RODMAN (7I) présente une augmentation de la ventilation minute de 5,68 à 5,82 l/mn avec une élévation du CO2 total de 70 volume % à 7I volume %. Le pH est passé de 7,33 à 7,30. Cette réponse a été vérifiée à plusieurs reprises ; le malade a été soumis à différentes concentrations d'oxygène (de I4 % à IOO %) sur quatre jours différents. La ventilation minute la plus élevée fut paradoxalement celle obtenue lors de l'inhalation de IOO % d'oxygène. Il s'agit donc d'une réponse inadéquate des chémorécepteurs. RODMAN pense qu'il s'agit d'une réponse similaire à celle obtenue expérimentalement chez les animaux dont les nerfs provenant des chémorécepteurs carotidiens ou aortiques ont été sectionnés. L'hypoxémie stimule en effet, la respiration lorsqu'elle agit sur les chémorécepteurs. Elle la déprime au contraire lorsqu'elle agit directement sur le centre respiratoire.

MAC NICOL (46) obtient une augmentation de la ventilation minute de 3,8 l/mn à 4 l/mn pour son premier malade et, de 5,9 l/mn à 8,3 l/mn pour son troisième malade. Cependant malgré l'augmentation de la ventilation minute, il note une hypercapnie plus marquée. La PaCO2 passe dans le premier cas de 83 à 99 mm de Hg, dans l'autre cas, elle passe de 55 à 6I mm de Hg. Aucun commentaire n'est émis par MAC NICOL sur ces résultats surprenants.

Malgré ces rares exceptions nous pouvons dire que, comme les insuffisants respiratoires chroniques et les sujets normaux, les malades atteints d'hypoventilation alvéolaire primitive sont sensibles au stimulus hypoxémique.

Notre malade confirme ce fait puisque lors de l'épreuve à l'oxygène la PaCO2 passe de 53 mm de Hg à 57 mm de Hg, et la ventilation minute s'abaisse.

2 - Réponse à l'inhalation de CO2 (Voir Tableau III).

Cette épreuve consiste à mesurer l'augmentation de la ventilation et l'élévation de la PaCO2 lors de l'inhalation de gaz ayant une concentration croissante en CO2.

- Il existe plusieurs méthodes :

. La méthode de "rebreathing" : après une hyperventilation volontaire de quelques minutes, le sujet est branché sur un spirographe en circuit fermé contenant de l'oxygène mais dépourvu d'absorbeur de CO2.

. L'autre méthode consiste à réaliser des mélanges gazeux avec des concentrations croissantes en gaz carbonique allant de I % à IO %. Ces mélanges gazeux sont respirés par le patient pendant un temps donné.

- La revue de la littérature laisse paraître qu'il existe plusieurs types de réponse dans l'hypoventilation alvéolaire primitive.

. Dans la majorité des observations, la ventilation minute ne s'élève que dans de faibles proportions. Par contre, l'hypercapnie s'aggrave de façon considérable (SERIFF (77), NAUGHTON (5I), ATLAN (3), PIOLINO (53), RODMAN (7I), MELLINS (48).

. Certains malades ne présentent aucune variation de la ventilation malgré une PaCO2 qui atteint des chiffres dangereux (RICHTER (68), RODMAN cas n° I (7I), LAWRENCE (43), GARLING (28), OVERHOLD (54), FRUHMAN (27), GERARDY (3I).

. Le troisième malade de RODMAN (7I) répond de façon particulière à l'inhalation de CO2 puisque sa ventilation minute augmente dans les mêmes proportions que le sujet normal. L'élévation de la PaCO2 est très faible chez ce patient,

Ce type de réponse est exceptionnelle dans le syndrome de la malédiction d'Ondine mais la même malade a, comme nous l'avons signalé précédemment, une façon toute aussi exceptionnelle de réagir à l'administration d'oxygène.

- ALEXANDER a étudié chez douze sujets normaux la réponse ventilatoire à l'inhalation successive d'air ambiant, puis de mélanges gazeux contenant 3 % et 5 % de CO2 pendant 20 à 35 minutes.

Il ressort de cette étude que le sujet normal double sa ventilation alvéolaire pour une élévation moyenne de I,7 mm de Hg de la PaCO2.

- Ce même auteur a aussi étudié l'hyposensibilité au CO2 des insuffisants respiratoires chroniques et particulièrement des emphysémateux. Il a conclu que cette hyposensibilité n'était pas due à l'élévation des bicarbonates, ni à la polyglobulie, ni à la faillite de la mécanique ventilatoire, ni à la défaillance cardiaque, ni à l'hypoxémie chronique mais qu'elle était engendrée par l'hypercapnie, cette dernière étant associée à une augmentation du CO2 total et de la concentration en ion H^+.

L'hypercapnie apparaît donc comme la cause (pour les emphysémateux par exemple) ou comme la conséquence (dans l'hypoventilation alvéolaire primitive) de l'hyposensibilité au CO2 des centres respiratoires.

- Existe-t-il une différence de degré entre l'hyposensibilité au CO2 des insuffisants respiratoires chroniques et des malades atteints du "syndrome de la malédiction d'Ondine" ?

Certains auteurs ont comparé à l'aide de graphique, les réactions ventilatoires au CO2 de ces deux types de malades.

SERIFF (77), en particulier, compare les réponses à l'inhalation de CO2 de ses patients avec celles des emphysémateux d'ALEXANDER. Les malades de SERIFF ont une hyposensibilité plus importante que les emphysémateux d'ALEXANDER.

Mais d'autres auteurs obtiennent des résultats contraires (SARRAZIN (73), MELLINS (48).

La comparaison n'est malheureusement pas faite, dans toutes les observations de la littérature, avec un même groupe de sujets emphysémateux. Il est donc difficile de tirer des conclusions valables.

- La différence entre les réponses au CO2 de ces deux types de malades réside dans la tolérance subjective aux hautes concentrations de CO2.

En effet, les emphysémateux ressentiraient un certain inconfort

Il ressort de cette étude que le sujet normal double sa ventilation alvéolaire pour une élévation moyenne de 1,7 mm de Hg de la PaCO2.

- Ce même auteur a aussi étudié l'hypoventilité au CO2 des [illegible] respiratoire chronique et particulièrement des [illegible]. Il a conclu que cette hypoventilité n'était pas due à l'élévation des bicarbonates, ni à la polyglobulie, ni à la faillite de la mécanique ventilatoire, ni à la défaillance cardiaque, ni à l'hypoxémie chronique mais qu'elle était engendrée par l'hypercapnie, cette dernière étant associée à une augmentation du CO2 total et de la concentration en ion H^+.

L'hypercapnie apparaît donc comme la cause (pour les emphysémateux par exemple) ou comme la conséquence (dans l'hypoventilation alvéolaire primitive) de l'hypoventilité au CO2 des centres respiratoires.

- [illegible] au CO2 des insuffisants respiratoires chroniques et des malades atteints de "syndrome de la malédiction d'Ondine".

Certains auteurs ont comparé à l'aide de graphique, les réactions ventilatoires au CO2 de ces deux types de malades.

SERIFF (77), en particulier, compare les réponses à l'inhalation de CO2 de ses patients avec celles des emphysémateux d'ALEXANDER. Les malades de SERIFF ont une hypoventilité plus importante que les emphysémateux d'ALEXANDER.

[illegible]
ZIN (73), MERLINS (48).

La comparaison est malheureusement pas faite, dans [illegible] les observations de la littérature, avec un même groupe de sujets emphysémateux, [illegible] différents de type des classifications [illegible].

- La différence entre les réponses au CO2 de ces deux types de [illegible] réside dans la tolérance subjective aux hautes concentrations de CO2. [illegible] les emphysémateux [illegible]

lors de l'inhalation de mélanges gazeux enrichis en CO2, alors que les malades qui nous intéressent, supportent sans le moindre inconfort des concentrations plus élevées de CO2.

NAEYE (50) pense que dans l'hypoventilation alvéolaire primitive, un trouble organique du centre respiratoire est responsable de l'hypercapnie. Une fois l'hypercapnie installée un trouble fonctionnel central se surajoute au trouble organique.

Ces différentes considérations prouvent que le test de sensibilité au CO2 ne suffit pas pour établir le diagnostic. En effet, il ne peut en aucun cas définir si l'hypercapnie est la cause ou la conséquence de l'hyposensibilité au CO2.

CHIESA (I2) pense pour sa part que seule la sensibilité fine au CO2 est altérée alors que de grandes variations de CO2 sont capables de régler la réponse ventilatoire. Nous reviendrons dans un chapitre ultérieur sur la théorie pathogénique qu'émet CHIESA pour expliquer cette altération de la respiration.

3 - Réponse à l'exercice musculaire.

L'exercice musculaire requiert une augmentation appropriée de la ventilation pour satisfaire les besoins de l'augmentation du métabolisme. L'exercice musculaire entraine par un mécanisme réflexe une adaptation de la ventilation de telle sorte que les gaz du sang artériel restent stables.

Notre malade a été soumis, comme nous l'avons vu à un effort de 75 watt pendant 7 à 8 minutes. Une baisse du pH a été enregistrée (de 7,35 à 7,29). La PaCO2 n'a varié que de 2 mm de Hg. La saturation oxyhémoglobinée est passée de 8I à 87 %. Ces résultats montrent une assez bonne adaptation à l'effort.

Dans la littérature, plusieurs groupes de réponses sont enregistrés:

. Dans le premier groupe, les malades répondent de façon anormale à l'effort

(RICHTER (68), RODMAN (70), MAC NICOL (46).

La PaCO2 s'élève de plus de 5 mm de Hg et la désaturation oxyhémoglobinée s'accentue.

. Le deuxième groupe de patients répond par une diminution de la PaCO2 et une amélioration de la SaO2 (CHIESA (I2), OVERHOLT (54), COHN (I6), AUSTEN (6),

. Dans le troisième groupe, la PaCO2 est stable et la saturation oxyhémoglobinée croît (GARLIND (28), STRIEDER (82).

Cependant, quel que soit le groupe considéré, l'effort ne ramène jamais à la normale, la saturation oxyhémoglobinée et la PaCO2.

En conclusion, dans la majorité des observations de la littérature (Groupe 2 et 3) un certain degré d'adaptation à l'effort persiste mais cette adaptation n'est pas suffisante pour ramener les gaz du sang artériel à des taux normaux. Notre malade présente le même type de réponse à l'effort. Ces malades semblent donc présenter une meilleure adaptation à l'effort que les bronchiteux chroniques.

4 - <u>D'autres stimulations des centres respiratoires sont tentées</u>.

- Les stimulations chimiques (Voir Tableau IV).

Certains auteurs utilisent la Lobéline. RODMAN (7I) et GARLIND (28) ne constatent aucune augmentation de la ventilation avec ce produit comme TSITOURIS (88). SEVERINGHAUS (78) obtient par contre une vigoureuse hyperpnée lors d'une injection intra-veineuse de I0 mg de Lobéline.

. NAEYE (50) obtient un bon résultat avec la Caféine à l'opposé d'EFRON (I9).

. Le Diethylamide de l'acide vanillique (NAUGHTON (5I), STRIEDER (82), GRANT (35), la Diméfline (CHIESA (I2) n'ont pas plus d'effet.

. L'Aminophylline (I00 mg I.V.) entraine une augmentation de la ventilation chez le malade de GRANT (35).

. La progestérone est sans effet, ni par voie orale, ni par voie parentérale (COHN (I5).

TABLEAU III

EPREUVES DE SENSIBILITE DES CENTRES RESPIRATOIRES

R E E N F C E E R S	GAZ DU SANG				AU CO2			A L'O2				EXERCICE				HYPERVENT.		
	PaCO2 mmHg	pH	PaO2 mmHg	SaO2 %	Vent	PaCO2	pH	Vent	PaCO2	pH	SaO2	pH	PaCO2	SaO2	PaO2	SaO2	pH	PaCO2
(67	75	7,40		68														
(61	58	7,38		86,2														
(6)	60	7,35		60														
(19	72	7,21	71	90,8														
(68	96	7,40		68														
(28	64	7,33	55	86														
(38	73	7,33		68														
(43	67,4	7,36	65,1	73														
(70	70	7,33		72,8														
(31	68	7,29		88														
(27	55			80														
(50																		
(73	57,5	7,39		84,5														
16	67	7,33		86														
7))	72	7,32		77														
2	58	7,36		84														
3	70	7,33		73														
4	43	7,42		96,3														
78)																		
2																		
3																		
3)	78	7,31		52														

TABLEAU III (SUITE)

EPREUVES DE SENSIBILITE DES CENTRES RESPIRATOIRES

ENCES	GAZ DU SANG				AU CO_2			A L'O_2				EXERCICE				HYPERVENT.		
	$PaCO_2$ mmHg	pH	PaO_2 mmHg	SaO_2 %	Vent	$PaCO_2$	pH	Vent	$PaCO_2$	pH	SaO_2	pH	$PaCO_2$	SaO_2	PaO_2	SaO_2	pH	$PaCO_2$
26				52												99		39
63	51	7,33		58		98			+7									
25	86	7,24	27,3													97		40
35	61	7,37		77					84									
46	83	7,31	52	77					99		105							
2	58	7,31	67	90					91		108							
3	55	7,32	66	89					88		109							
4	65	7,32	55	81					71		105							
77	76			76					coma							N		N
2	64			66												N		N
3	68			78												N		N
88	68	7,31		82	-N						100					99		50
82	64	7,37		43		113			64									
4	83	7,32		59														
2	75,5	7,34		71														
53	76			75														
54	86	7,27		80														
2	55				-N													
89	56	7,37	53,4	63	-N	59												N
12	64,5	7,33		94	-N	80							59	94				
15			N	N	-N													

TABLEAU (SUITE)

RENFERS	GAZ DU SANG				EPREUVES DE SENSIBILITE DES CENTRES RESPIRATOIRES													
					AU CO2			A L'O2				EXERCICE				HYPERVENT.		
	PaCO2 mmHg	pH	PaO2 mmHg	SaO2 %	Vent	PaCO2	pH	Vent	PaCO2	pH	SaO2	pH	PaCO2	SaO2	PaO2	SaO2	pH	PaCO2
(33	67	7,5	59															
2																		
3																		
4	72	7,26	52															
(48	95	7,26		57	-N											cris		
(51	56	7,30		53	-N													
(56	65	7,40	51	84	-N													
(84			52															
BU	60	7,35	54	78,5														

LEGENDE

↗ : augmentation

↘ : diminution

→ : stable

-N : moins que normalement

PaCO2 exprimée en mm de Hg

PaO2 : exprimée en mm de Hg

SaO2 : exprimée en %

. NAUGHTON fait boire à son malade un breuvage alcoolique de 90° (30 ml). Ce breuvage n'entraine pas de modification de la ventilation.

- PIOLINO et PERRET (63) étudient la réponse ventilatoire à l'adjonction d'un espace mort supplémentaire d'environ 700 ml. Ils constatent une diminution de cette réponse avec une élévation de la PaCO2.

Le sujet sain et l'emphysémateux réagissent à ce test par une hyperventilation qui suffit à maintenir la PaCO2 basale.

5 - Pendant le sommeil, les gaz du sang s'altèrent (CHIESA (I2), NAUGHTON (5I), MELLINS (48), COHN (I6), RODMAN (7I), COCCAGNA (I5), GLENN (33). Dans certaines observations, des troubles du rythme respiratoire apparaissent pendant le sommeil.

VII. LES DONNEES DE L'ELECTROENCEPHALOGRAMME ET DU FOND D'OEIL.

1 - L'électroencéphalogramme est normal dans quelques cas (RICHTER (68), MELLINS (48), NAUGHTON (5I), MAC NICOL (46), PARE (6I), SARRAZIN (I3).

Dans la plupart des observations, l'électroencéphalogramme est diffusement ralenti avec une activité importante d'ondes lentes. Ces altérations du tracé sont non spécifiques et généralisées le plus souvent. Parfois, les ondes lentes se manifestent dans des régions cérébrales particulières. Le malade de GARLIND (28) a des anomalies électroencéphalographiques plus marquées dans la région frontale.

WEITZENBLUM note un rythme très ralenti avec une prédominance d'ondes théta et delta.

Le malade de RODMAN (7I n° 2) présente des signes d'épilepsie subthalamique.

L'hyperpnée ne modifie pas l'électroencéphalogramme du malade de PIOLINO et PERRET (63) par contre ramène à la normale le tracé du malade de

FRASER (26).

EFRON réalise pendant l'enregistrement electroencéphalographique des analyses des gaz du sang artériel. Après neuf minutes et demi d'hyperventilation, ces derniers reviennent à la normale et l'électroencéphalogramme se normalise. L'activité delta réapparait vingt six secondes après l'arrêt de l'hyperventilation et continue de façon intermittente pendant les quatres minutes suivantes. Les gaz du sang reviennent à leurs valeurs initiales trois minutes et demi après. La saturation oxyhémoglobinée s'abaisse même en dessous de la valeur initiale. Une épreuve à l'oxygène est aussi réalisée. Après neuf minutes et demi d'inhalation de IOO % d'oxygène, la saturation oxyhémoglobinée est supérieure à IOO % alors que la PaCO2 est à son niveau le plus haut. Le tracé électroencéphalographique enregistre une activité d'ondes lentes plus importante.

Cette étude montre que les anomalies de l'électroencéphalogramme sont plus liées à la rétention de CO2 qu'à l'hypoxémie.

EFRON remarque aussi que parfois le tracé évoque un endormissement alors que la malade est réveillée.

2 - Le fond d'oeil.

Dans deux observations, il existe un oedème papillaire (AUSTEN (6) MAC NICOL (46).

Cet oedème papillaire associé à des céphalées, des vomissements, un signe de Babinski a fait soupçonner fortement le diagnostic de tumeur cérébrale chez la malade d'AUSTEN.

En fait, dans l'insuffisance pulmonaire chronique des cas d'oedème papillaire ont été décrits (CAMERON (IO), SIMPSON (80).

DAVIES et MAC KINNON (80) ont aussi démontré que l'administration d'oxygène à 6 l/mn à des patients ayant un coeur pulmonaire chronique ou un emphysème, élevait la pression du liquide céphalo-rachidien. AUSTEN (6) enregistre une élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien de I80 à 600 mm de Hg lors de l'inhalation d'un mélange gazeux contenant 5 % de CO2 alors que

sous oxygène la pression passe de I75 à 270 mm de Hg.

L'hypercapnie est donc responsable de l'oedème papillaire lorsqu'il existe.

Dans la majorité des observations cependant, le fond d'oeil, est soit normal, soit révèle une dilatation veineuse avec parfois quelques hémorragies.

TABLEAU IV

AUTEURS REFERENCES	STIMULATION CHIMIQUE			PENDANT SOMMEIL			CATHETERISME CARDIAQUE P.A.P.								
	vent	Pa CO2	Pa O2	Pa CO2	pH	Sa O2	AP S/D	Cap P	VD	AD	VG	AG	Apr EF.	Apr O2	Apr Hyp
RATTO(67)	→ adrénaline														
PARE(61)															
AUSTEN(6)															
EFRON(19)	→ caféine						42/22		43/6						
RICHTER(68)															
GARLIND(28)	lobéline						71/29		Dias 6		3			↘	↘
HADORN(38)							65/32		62/6						
LAWRENCE(43)							44/26								
RODMAN(70)	→ lobéline			↗	≈	↘									
GERARDY(31)															
FRUHMAN(27)							35/22								
NAEYE(50)	lobéline caféine														
SARRAZIN(73)															
COHN(16)				72	7,25	45	46/24		63/6	6			71/33	30/11	↗
RODMAN(71) 1									Syst 50						
2	↘ lobéline														
3															
4															
SEVERINGHAUS (78															
2															
3															
ATLAN(3)							moy 44		moy 21	moy 2					

TABLEAU IV (SUITE)

AUTEURS REFERENCES		STIMULATION CHIMIQUE vent	Pa CO2	Pa O2	PENDANT SOMMEIL Pa CO2	pH	Sa O2	CATHETERISME CARDIAQUE P.A.P AP S/D	Cap P	VD	AD	VG	AG	Apr EF.	Apr O2	Apr Hyp
FRASER(26)								69/36		70/36					→	
PIOLINO(63)								44/33		25				69/30	→	→
FISHMAN(25)								58/30			moy 14		moy 15		60/35	
GRANT(35)																
MAC NICOL(46)	1															
	2															
	3															
	4															
SERIFF(77)	1															
	2															
	3															
TSITOURIS(88)		lobéline →						32/20		32/5	13/7					
STRIEDER(82)		emivan	↗	→												
ATLAN(4)	1							moy 44		moy 21						
	2															
OLIVA(53)																
OVERHOLT(54)	1															
	2							36/20							↘ Nle	
WEITZENBLUM(89)								31/15	44/23					31/25	25/6	
CHIESA(12)		dimefline dichlorafenamide														
COCCAGNA(15)					↗	↘	↘									

B. - EVOLUTION.

Une quinzaine de décès ont été signalés sur les cinquante cas publiés mondialement. Dans certaines observations, l'évolution ultérieure à l'hospitalisation n'est pas mentionnée.

Les causes d'exitus sont variables : défaillance cardiaque irréversible (OVERHOLT (54), LAWRENCE (43), congestion pulmonaire après pneumoencéphalographie (FRASER (26), infarctus du myocarde (GLENN (33), cause inconnue (ATLAN (3 - 4), SERIFF (77), NAUGHTON (5I).

La complication la plus fréquente de ce syndrome est d'ordre cardiovasculaire. L'hypoventilation alvéolaire entraine une hypertension de l'artère pulmonaire d'où une hypertrophie auriculaire droite, puis une hypertrophie ventriculaire droite et par conséquent, une défaillance cardiaque.

Bien que dans la plupart des observations, il existe une hypertrophie auriculaire droite ou ventriculaire droite, il est frappant que beaucoup de malades n'aient jamais présenté d'épisodes de défaillance cardiaque.

L'évolution vers l'insuffisance cardiaque semble fort longue et il semble que pendant longtemps les poussées de défaillance cardiaque soient facilement jugulées par les traitements diurétiques et digitaliques. WEITZENBLUM (80) cite sept épisodes de décompensation cardio-respiratoire dont le traitement a, chaque fois, été aisé et efficace.

OVERHOLT (52) pense que le pronostic de ces défaillances cardiaques serait meilleur que celui des insuffisances cardiaques des bronchopathies chroniques.

Mécanisme de l'insuffisance cardiaque.

I. L'hypertension artérielle pulmonaire.

1 - L'hypoxémie, mais surtout la baisse de la pression partielle

de l'oxygène au niveau du sang et de l'alvéole entraine un spasme vasculaire pulmonaire responsable de l'hypertension artérielle pulmonaire.

L'hypercapnie aurait un rôle plus restreint dans la génèse de cette hypertension pulmonaire.

Ces faits sont identiques à ceux qui se produisent chez les insuffisants respiratoires chroniques.

2 - L'hypoxémie entraine aussi des modifications sanguines en particulier, une polyglobulie secondaire, une augmentation de la viscocité sanguine, une augmentation du débit cardiaque.

Ces modifications sanguines accroissent l'hypertension artérielle pulmonaire.

3 - Mais des altérations anatomiques au niveau du système vasculaire pulmonaire se créent et se surajoutent aux éléments précédents pour aboutir à une hypertension pulmonaire irréversible.

En effet, nous retrouvons à l'examen anatomopathologique de ponctions biopsiques ou de pièces d'autopsie des zones d'infarctus pulmonaire et de microthromboses artérielles.

Tel est le cas pour le malade de LAWRENCE (43), chez qui des zones d'infarctus pulmonaires avec des thromboses des petites artères prédominant aux bases, certains paraissant récents, d'autres à des degrés d'organisation variables, sont notées.

PANDE (56), FRASER (26), OVERHOLT (54) ont retrouvé des modifications vasculaires de même nature.

ALTAN (3) rapporte une sclérose périvasculaire avec une thrombose organisée sur une artère pulmonaire.

MELLINS (48) et NAEYE (50) notent une hypertrophie de la paroi

artérielle portant sur la média des artères et des artérioles, ou sur la couche moyenne de la musculaire lisse qui est deux à trois fois plus importante que celle des sujets normaux, et ceci étant d'autant plus évident au niveau des plus petits vaisseaux, là où la majorité de la résistance vasculaire pulmonaire réside.

Les modifications anatomiques auront donc pour conséquence l'augmentation des résistances vasculaires en permanence ainsi, l'hypertension artérielle qui est dans un premier stade réversible devient irréversible.

4 - Cette hypertension pulmonaire est mise en évidence par un cathétérisme cardiaque dans plusieurs observations de la littérature (Voir Tableau IV).

5 - Cette hypertension pulmonaire est améliorée et même corrigée par l'administration d'oxygène ce qui indique bien l'existence d'un spasme lié à l'hypoxie. Dans l'observation de NAUGHTON, elle persiste sous oxygène.

L'augmentation des résistances vasculaires pourrait expliquer l'irréversibilité de l'hypertension pulmonaire, mais PIOLINO note aucune modification de la pression dans l'artère pulmonaire sous oxygène malgré des résistances artériolaires faibles. Le mécanisme de l'insuffisance cardiaque droite serait, dans ce cas, différent. Il se ferait par le biais d'une surcharge ventriculaire gauche comme le prouve l'hypertension capillaire pulmonaire.

6 -pendant l'effort, la pression de l'artère pulmonaire s'élève généralement et revient à la valeur initiale après effort.

7 - L'hyperventilation entraine une diminution de l'hypertension pulmonaire par le fait que, comme nous l'avons vu, l'hyperventilation corrige l'hypoxémie.

II. L'hypertension artérielle pulmonaire et l'augmentation du débit cardiaque aboutissent à l'hypertrophie ventriculaire droite, puis à l'hypertrophie auriculaire droite et enfin à l'insuffisance cardiaque droite.

La défaillance cardiaque est favorisée par certains facteurs déclenchants.

L'infection est un de ces facteurs. En effet, elle aggrave l'anoxémie et l'hypercapnie entrainant la précipitation dans la défaillance cardiaque droite.

Lors d'insuffisance cardiaque, le V.E.M.S. et la capacité vitale diminuent progressivement. Un syndrome restrictif s'installe. La cardiomégalie, la congestion pulmonaire avec oedème interstitiel semblent être à l'origine de ce trouble ventilatoire. Ce syndrome restrictif aggravant l'anoxémie et l'hypercapnie entretient la défaillance cardiaque, ainsi, un véritable cercle vicieux est créé.

Le traitement doit être cardiaque et pulmonaire s'il veut espérer rompre ce cercle vicieux.

III. L'hypoventilation alvéolaire peut aussi entrainer une insuffisance cardiaque gauche, et ceci par plusieurs mécanismes :

- L'hypercapnie peut créer une hypertension artérielle systémique.

- L'augmentation du débit cardiaque entraine un surcroît de travail aussi bien pour le ventricule droit que gauche.

- Enfin, l'hypoxémie sévère peut aboutir à une hypertrophie gauche. L'anoxémie au niveau coronarien prenant une large part dans ce mécanisme.

Ceci est vérifié par les résultats d'autopsie, en effet, plusieurs auteurs (LAWRENCE (43), OVERHOLT (54) signalent une hypertrophie ventriculaire bilatérale.

L'E.C.G. confirme ce retentissement cardiaque. Il montre dans bon nombre d'observations une hypertrophie auriculaire droite ou une hypertrophie ventriculaire droite. Parfois, mais plus rarement, des signes de surcharge gauche.

Notre malade ne présente pour l'instant aucun retentissement cardiaque. Si en 1969, une hypertrophie auriculaire a été retenue, lors des trois admissions au Pavillon D, les électro-cardiogrammes n'ont révélé aucun signe de surcharge droite, aussi bien auriculaire que ventriculaire (les cardiologues ont été formels sur ce point).

Nous pouvons définir plusieurs stades dans l'évolution vers l'insuffisance cardiaque droite.

Dans le premier stade, l'augmentation des pressions dans l'artère pulmonaire et le ventricule droit est intermittente. Cliniquement, il n'existe aucun symptôme. L'hypertension pulmonaire ne peut être décelée que lors du cathétérisme cardiaque et particulièrement lors de l'épreuve d'effort.

Notre malade peut se situer à ce stade là.

Dans le deuxième stade, l'augmentation des pressions de l'artère pulmonaire et du ventricule droit est permanente. L'oreillette droite et le ventricule droit s'hypertrophient.

La radiographie pulmonaire et l'électrocardiogramme montrent des signes de coeur droit.

Le ventricule droit a,cependant une contraction suffisamment efficace pour évacuer toute l'ondée systolique.

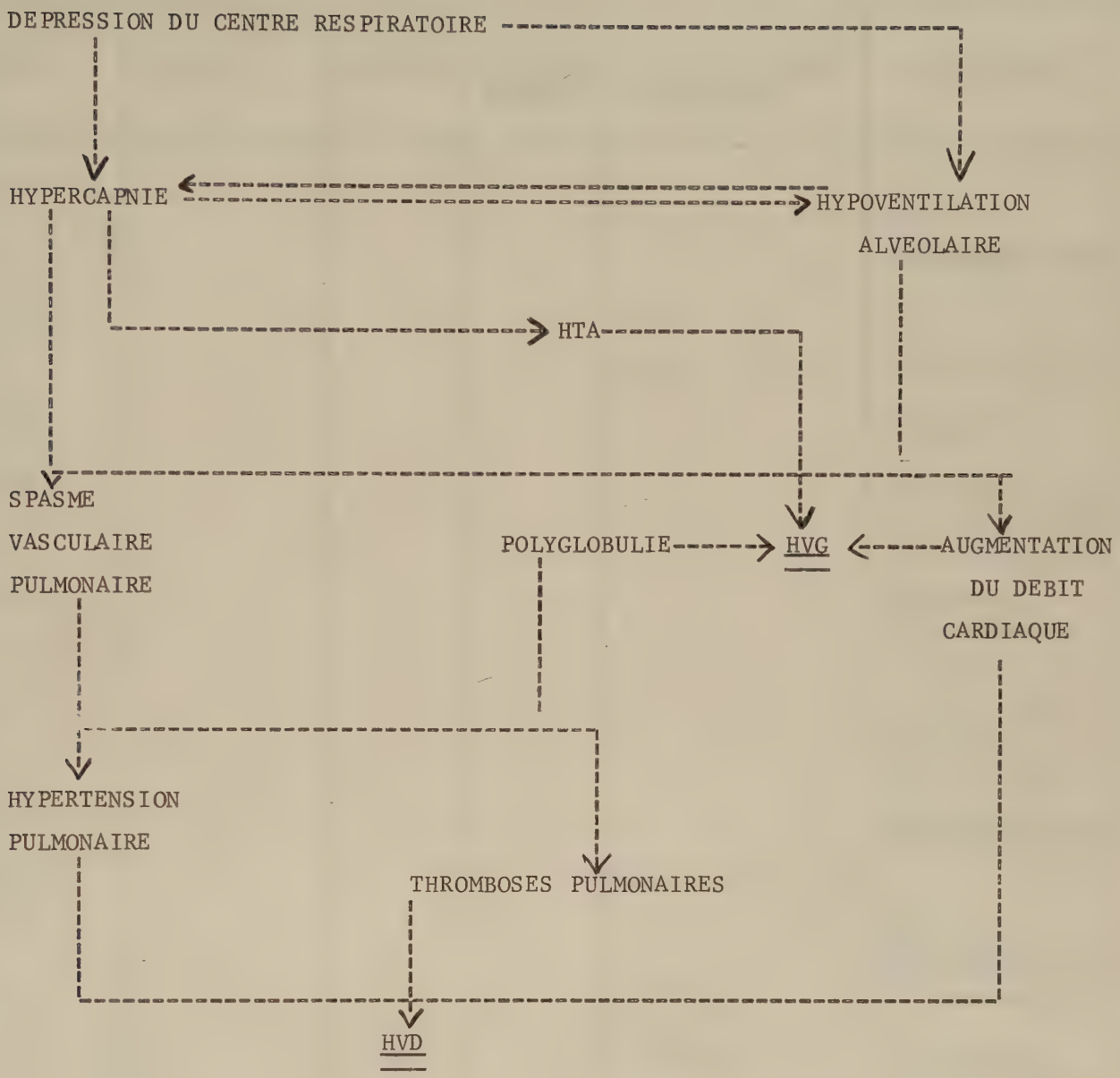
Dans le troisième stade.

L'efficacité de la contraction du ventricule n'est plus suffisante pour évacuer en totalité l'ondée systolique.

Le volume résiduel du ventricule droit augmente d'où l'apparition

d'une augmentation des pressions de remplissage du ventricule droit, puis de l'oreillette droite.

La défaillance cardiaque droite apparait alors, avec ses signes de stase d'amont (gros foie, oedèmes des membres inférieurs).



MECANISME DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE ET GAUCHE

(D'après RODMAN et LAWRENCE)

Note : HTA : Hypertension artérielle systématique.
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche.
HVD : Hypertrophie ventriculaire droite.

TABLEAU V - EVOLUTION - ETIOLOGIE -

AUTEURS		DECES	AUTOPSIE	BIOPSIE PULMO-	INSUFFISANCE CARDIAQUE	ETIOLOGIE
RATTO(67)						
PARE(61)						Trombose vasc.
AUSTEN(6)					Droite	
EFRON(19)					H.A.D. + H.V.D.	Encephalite ?
RICHTER(68)					+	Virale ?
GARLIND(28)						Encephalite post épidémique
HADORN(38)					+	Retard mental
LAWRENCE(43)		+	+	+	+	Maladie infectieuse
RODMAN(70)						
GERARDY(31)						Anévrysme cérébral
FRUHMAN(27)						Encephalite ?
NAEYE(50)		+	+		+	Encephalopathie de Vernicke ?
SARRAZIN(73)					H.V.D. + H.A.D.	
COHN(16)					+	Encephalite "western equin"
RODMAN(71)	1				H.V.D.	Schizophrénie
	2				C.P.Chr.	Epilepsie subthalamique
	3				Droite	Syphilis
	4					Syringomyelie
SEVERINGHAUS (78)	1					Chirurgie sur la moëlle cervicale haute
	2					
	3					
ATLAN(3)			+		+	

TABLEAU V (SUITE) -

AUTEURS		DECES	AUTOPSIE	BIOPSIE PULMO-	INSUFFISANCE CARDIAQUE	ETIOLOGIE
FRASER(26)		+	+		H.V.D.	
PIOLINO(63)					C.P. Chr. + Decompensation	Sequelles d'encéphalite
FISHMAN(25)					Cardiomégalie	Encéphalite ?
GRANT(35)					+	
MAC NICOL(46)	1				Droite	
	2				Droite	
	3					
	4					
SERIFF(77)	1	+	+			Retard mental
	2					Encephalite myopathie
	3	+	+			Méningite à 5ans
TSITOURIS(88)						Virale
STRIEDER(82)						Encephalite léthargique
ATLAN(4)	1	+		+	+	
	2					
OLIVA(53)					Droite	
OVERHOLT(54)	1	+oap	+		+	2 T.C. + P.C.
	2	+	+		H.A.D.	Hémiparésie D.
WEITZENBLUM(89)					H.V.D.	
CHIESA(12)					H.V.D.	
COCCAGNA(15)					H.V.D.	

TABLEAU V (SUITE)

AUTEURS	DECES	AUTOPSIE	BIOPSIE PULMO.	INSUFFISANCE CARDIAQUE	ETIOLOGIE
GLENN(33) 1	+	+		C.P.Chr.	Retard mental
2				+	Encephalite
3	+				Vasculaire
4					Encephalite
MELLINS(48)	+		+	+	Congénitale
NAUGHTON(51)	+			+	
PANDE(56)			+	+	
TAITZ(84)	+			+	Prématurité
Mr Buo.				NON	Vasculaire?

LEGENDE

H.A.D.=Hypertrophie auriculaire droite

H.V.D.=Hypertrophie ventriculaire droite

C.P.Chr.= Cœur pulmonaire chronique

C. - TRAITEMENT.

Des moyens thérapeutiques variés ont été utilisés.
Le traitement doit viser :

- à améliorer l'état cardiaque,
- à lutter contre l'infection bronchique,
- à réduire l'obésité si elle existe,
- à corriger la polyglobulie,
- à stimuler la respiration.

I. Le traitement cardiaque.

Les digitaliques et les diurétiques ont la première place en cas de défaillance cardiaque.

Le régime sans sel a aussi dans ces cas, toute son importance.

L'insuffisance cardiaque de ces malades réagit généralement bien à ces thérapeutiques. Plusieurs auteurs rapportent jusqu'à six ou sept épisodes de défaillance cardiaque qui ont, chaque fois été jugulés par l'emploi de digitaliques et de diurétiques.

Il faudra toujours traiter le coeur avant de vouloir espérer une amélioration de la fonction respiratoire.

II. Le traitement de l'infection bronchique.

S'il y a lieu, les antibiotiques doivent être utilisés car on ne peut obtenir d'amélioration cardiaque ou ventilatoire sans avoir traité l'infection bronchique.

III. Le régime hypocalorique.

Il sera adapté à l'obésité.

Des régimes à 1200-1000 et même 800 calories ont été employés.

Malheureusement, aucune observation ne fait état d'amélioration des gaz du sang artériel même après une perte de poids de plusieurs kilogrammes.

IV. Les saignées

sont employées largement pour lutter contre la polyglobulie.

Le phosphore radioactif 32 à la dose de 5 à 6 mc est notamment utilisé par ATLAN (3), MAC NICOL (46), TSITOURIS (88).

Des traitements anticoagulants ont été institués à la suite de thromboses consécutives à la polyglobulie. Pour le malade de MAC NICOL (46), il s'agissait d'une thrombose probable de la veine jugulaire, de la veine fémorale et d'un infarctus pulmonaire. OVERHOLT (54) utilisa les dicoumariniques en raison d'une suspicion d'embolies pulmonaires multiples et d'une décompensation cardiaque réfractaire aux thérapeutiques habituelles.

V. Les moyens de stimuler la respiration sont multiples et variés.

1 - Les produits pharmacologiques.

Ils sont administrés par voie orale ou parentérale, pendant plusieurs jours ou semaines, ou par perfusion intraveineuse pour une action immédiate, et une efficacité meilleure.

Cependant rares sont les observations qui mentionnent un succès thérapeutique, aussi bien sur la ventilation que sur les gaz du sang artériel, avec ces produits.

Les produits utilisés sont :

- Les dérivés de l'Amphétamine (ATLAN (3), FISHMAN (25), RODMAN (7).
- Diethylamide de l'acide vanillique (EMIVAN*)
- Nicétamide ou CORAMINE*
- Aminophylline
- Lobeline
- La Caféine
- Le Dimethylamide de l'acide aminobutyrique : MICORENE*

- Le Dichlorphenamide

- L'Amine Phénazole

- L'Acide acétyl salicylique

- L'Acétazolamide ou DIAMOX*

- La Progestérone est aussi utilisée comme stimulant respiratoire (COHN (I6), SERIFF (77), RODMAN (7I).

L'action de ces produits est généralement médiocre.
On peut cependant noter quelques bons résultats avec la Caféine (RODMAN (7I) , avec l'Aminophylline (RODMAN (7I), GRANT (35), avec la nicetamide en perfusion (MAC NICOL (46) et avec le Micorène* (FRUHMAN (27).

2 - L'hyperventilation volontaire.

Plusieurs auteurs préconisent de nombreuses périodes d'hyperventilation par jour (PANDE (56), ATLAN (3), GRANT (35), STRIEDER (82), TSITOURIS (88).

L'hyperventilation est suivie, comme nous l'avons déjà vue, par une amélioration des gaz du sang artériel. Ce moyen thérapeutique n'a d'efficacité que chez un malade coopérant.

OLIVA (53) rapporte le cas d'un malade qui, après avoir été hospitalisé six fois en trois ans pour insuffisance respiratoire et décompensation cardiaque droite, présente depuis plus d'une année des gaz du sang artériel normaux et un état cardiaque satisfaisant, ceci sans thérapeutique.

Ce malade, suffisamment intelligent et coopérant, a compris la physiopathologie de sa maladie, et a, de ce fait, appris à respirer profondément et à augmenter volontairement sa ventilation minute de telle sorte que sa PaCO2 et sa saturation oxyhémoglobinée soient normales.

3 - L'hypnose.

Elle a été utilisée chez les malades rapportés par SERIFF (77) et OLIVA (53).

Le patient de SERIFF fut hypnotisé dix fois pendant une période de deux mois. Durant l'hypnose, il a appris au malade à respirer de telle sorte que la quantité de CO2 expirée soit normale. L'air expiré fut échantillonné et analysé par l'intermédiaire d'un embout buccal.

Entre les hypnoses, il demanda au malade de remettre son embout buccal quinze minutes par heure, douze fois par jour, et de respirer profondément afin d'obtenir les mêmes résultats que pendant l'hypnose. Les gaz du sang s'améliorèrent. Cependant, quand le malade n'avait pas d'embout buccal, l'hypoxémie et l'hypercapnie s'aggravaient car la suggestion post hypnotique ne fonctionnait qu'avec l'embout. SERIFF demanda au malade de garder une pipe allumée dans la bouche toute la journée. Avec cette technique, une amélioration des gaz du sang fut enregistrée. Malheureusement, le malade étant sorti de l'hôpital, il ne retourna pas aux séances d'hypnose et cette thérapeutique n'eut aucun succès final.

OLIVA (53) rapporte une baisse de la PaCO2 de 60 à 40 mm de Hg sous hypnose.

Cette thérapeutique bien qu'efficace à l'inconvénient de ne pouvoir être appliquée qu'à des malades coopérants et de nécessiter de nombreuses séances.

4 - <u>De nombreux appareillages ont été utilisés pour stimuler la respiration pendant le sommeil</u>.

- Le "rocking bed" a été employé par plusieurs auteurs. Le malade de GLENN (33) l'utilisa pendant dix ans. Aucune description détaillée de cette technique n'est mentionnée dans la littérature.

- SERIFF (77) a utilisé un appareil électronique produisant des sons qui stimulait ainsi l'inspiration et l'expiration. Les sons étaient transmis au sujet par des écouteurs.

La durée et l'amplitude du son pouvant être modifiées pour obtenir la fréquence et l'amplitude respiratoire adéquates.

Cet auteur obtint une normalisation de la PaCO2 lors de l'utilisa-

tion de cet appareil.

Il pensa même miniaturiser cet appareil pour un usage en continu.

5 - Le pace maker phrénique.

Les premières stimulations électriques du nerf phrénique furent tentées chez des malades atteints de poliomyélite (SARNOFF (72). Cette méthode a été auparavant expérimentée chez les animaux par le même auteur.

SERIFF (77) en I965 utilisa le premier cette technique chez un malade atteint d'hypoventilation alvéolaire primitive. Une électrode fut d'abord implantée au niveau du diaphragme gauche mais sa stimulation ne permit pas de supprimer la respiration propre du malade et de la remplacer par le type de respiration voulu.

Des électrodes recouvertes de silicone furent ensuite placées au niveau du nerf phrénique gauche, mais, avant que des mesures puissent être faîtes pour juger de l'efficacité de la méthode, le malade mourut.

GLENN (33) utilisa la stimulation phrénique chez quatre malades atteints du syndrome de la malédiction d'Ondine. La stimulation du nerf phrénique gauche fut réalisée par l'intermédiaire d'électrodes en platine iridium. Ces électrodes furent stimulées huit à dix heures chaque nuit.

L'étude des différents paramètres ventilatoires et des gaz du sang artériel montra l'efficacité de cette méthode. L'hypercapnie et l'hypoxémie, marquées pendant le sommeil, revinrent à la normale lors de la stimulation phrénique.

Une fatigue de la jonction neuro-musculaire se développa au terme de dix huit heures de stimulation. Cette fatigue a été réversible.

L'autopsie du premier malade, décédé d'infarctus du myocarde, ne révéla aucune lésion histologique au niveau du nerf phrénique stimulé. Les trois autres malades ont été nettement améliorés par cette technique. L'un d'entre eux a même repris ses activités.

MELLINS (48) utilisa cette technique chez un nourrisson de neuf mois, Une implantation d'électrode en platine au niveau du nerf phrénique droit puis du nerf phrénique gauche fut réalisée. Il obtint une stimulation de la ventilation mais les gaz du sang artériel ne revinrent pas à des valeurs normales.

GLENN (33) restreint les indications de cette méthode aux malades chez qui le besoin d'assistance ventilatoire est certain, malades qui ont de plus des poumons normaux et, dont le nerf phrénique et le diaphragme répondent normalement à la stimulation électrique.

6 - L'assistance ventilatoire.

Dans certaines observations, elle a été nécessaire lors des poussées de décompensation cardio-respiratoire.

Certains appareils assurant une pression positive intermittente en agissant pendant l'inspiration (type appareil de BENNETT)ont été utilisés. Le rythme d'utilisation est en moyenne de quinze minutes, quatre ou cinq fois par jour.

Ce type de respiration assistée donne de bons résultats à condition qu'il n'existe pas de résistances pulmonaires trop importantes.

WEITZENBLUM (80) a eu recours à l'assistance ventilatoire externe à l'appareil de BIRD. Celle-ci n'est efficace qu'en l'absence d'encombrement bronchique et de broncho-spasme.

Dans certains cas, l'appareil d'ENGSTROM à masque facial a été utilisé (OLIVA (53).

Certains auteurs ont eu recours aux moyens majeurs d'assistance ventilatoire (intubation ou trachéotomie) et mise sous ENGSTROM. Ces méthodes représentent le dernier recours. Elles permettent d'assurer une ventilation efficace malgré des résistances intrathoraciques élevées.

VI. L'OXYGENOTHERAPIE.

Elle doit être prudente lorsqu'elle est nécessaire. De faibles débits sont conseillés. L'administration d'oxygène doit être surveillée consciencieusement et être associée à des stimulations respiratoires ou à des périodes d'hyperventilation.

VII. LES DEPRESSEURS DE LA RESPIRATION sont formellement proscrits (sédatifs, barbituriques, anesthésiques).

CHAPITRE III

ETIO - PATHOGENIE

Comme il ressort du chapitre précédent, l'hypoventilation alvéolaire paraît être en relation avec une anomalie de la commande ventilatoire.

Mais avant d'envisager les mécanismes physiopathologiques qui sont émis pour expliquer ce dérèglement, il peut être utile de faire un rappel succinct de la régulation normale de la ventilation.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE.

La ventilation est un phénomène fort complexe, qui met en jeu de multiples structures. Un rappel rapide et schématique de la régulation de la ventilation sera forcément incomplet.

Les moto-neurones qui innervent les muscles respiratoires sont commandés par des groupes de cellules siégeant au niveau de la substance réticulée du tronc cérébral. Ces groupes cellulaires sont appelés centres respiratoires.

1 - Il est décrit classiquement, plusieurs centres respiratoires.

- Les centres bulbaires.

Il s'agit de deux groupes cellulaires mal limités et voisins, ayant une activité opposée.

. Le centre inspiratoire qui se situe en arrière des olives bulbaires.

. Le centre expiratoire qui se situe au niveau de l'obex.

Ces deux centres s'inhibent mutuellement. Ils s'étalent largement de chaque côté de la partie médiane. Le centre inspiratoire est plus interne que le centre expiratoire. Ces centres sont reliés l'un à l'autre de façon étroite.

- Les centres protubérantiels.

Ils sont au nombre de trois :

. Le centre inspiratoire apneustique siège au niveau des stries acoustiques. Il a été mis en évidence par section du tiers supérieur de la protubérance, associée à une double vagotomie. L'animal se met alors en état d'inspiration soutenue appelée apneuse.

. Le centre apneustique est normalement inhibé par les afférences vagales et par un autre centre situé dans la partie haute de la protubérance : le centre pneumotaxique.

. Le centre du gasps est situé en dessous des stries acoustiques. Il serait responsable d'une respiration régulière et de faible amplitude, coupée d'inspirations d'amplitude presque normale, suivies d'une courte pause expiratoire (gasps), lorsqu'il est libéré des centres sus-jacents.

Les conceptions modernes bouleversent ces données et certains pensent que les neurones inspiratoires et expiratoires ne sont pas groupés en populations distinctes.

Les cellules nerveuses respiratoires seraient mal définies et noyées dans la substance réticulée, aucun groupe cellulaire n'ayant de rôle particulier par rapport à d'autre. Ces groupes cellulaires ont de nombreuses relations synaptiques entre eux et avec la substance réticulée.

Ils sont eux-mêmes régler par de nombreuses incitations nerveuses.

2 - Les circuits réglant l'activité des centres respiratoires.

a) L'appareil ventilatoire exerce un véritable rétrocontrôle sur les centres respiratoires, par l'intermédiaire de la sensibilité proprioseptive pulmonaire.

. Le réflexe de HERING-BREUER appartient à ce rétrocontrôle. Il s'agit d'un réflexe inhibiteur de l'inspiration, qui provient des mécanorécepteurs situés dans les parois des bronches terminales et de leurs ramifications. Ces mécanorécepteurs sont sensibles au degré de distension des poumons.

Les influx afférents sont véhiculés par les pneumogastriques et entrainent une inhibition des groupes cellulaires respiratoires.

. Il existe un autre réflexe : le réflexe excitoinspiratoire de HERING-BREUER.

b) Les chémorécepteurs participent aussi au contrôle de la ventilation.

Ils sont situés :

- à l'angle de la bifurcation des carotides primitives, et les voies afférentes empruntent le glosso-pharyngien.

- au niveau de la crosse aortique. Les informations sont recueillies par les pneumogastriques.

- Ces chémorécepteurs sont sensibles à la pression partielle en oxygène. La baisse de la PaO2 les stimule, et par un mécanisme réflexe les centres respiratoires, entrainant une hyperventilation. Au contraire, l'augmentation de la PaO2 entraine une hypoventilation.

L'action de l'oxygène est particulière : c'est uniquement sa fraction dissoute qui est responsable de la pression partielle, et qui, par conséquent, joue un rôle. Il existe de plus un seuil à l'action de l'oxygène. Celui-ci se situerait aux alentours de 120 mm de mercure. Les chémorécepteurs ne sont stimulés qu'en dessous de ce seuil.

Mais l'action de l'oxygène et celle du gaz carbonique sont intimement liées. La chute de la PaO2 entraine une hyperventilation qui est responsable d'une hypocapnie. Cette baisse de la $PaCO_2$ contrecarre l'hyperventilation née de l'hypoxémie.

- Ces chémorécepteurs sont aussi sensibles à la pression partielle en gaz carbonique. Son lieu d'action semble en fait, double.

Au niveau des chémorécepteurs aortiques et carotidiens, cette action est prouvée par le fait qu'un animal, dont les chémorécepteurs périphériques sont énervés, présente une hyperventilation à l'inhalation de gaz carbonique, mais sa réponse ventilatoire est moindre que chez l'animal intact.

Mais il existe aussi une action centrale et principale au niveau des centres respiratoires. Certains auteurs pensent qu'il existe des chémorécepteurs centraux sensibles à la PaCO2.

Des chémorécepteurs ont été récemment décrits sur la face ventrale du bulbe par MITCHELL et SEVERINGHAUS. Ces chémorécepteurs seraient responsables de la sensibilité fine au gaz carbonique. Par contre, les grandes variations de la PaCO2 mettraient en jeu les chémorécepteurs aortiques et carotidiens.

La réponse ventilatoire au CO2 est susceptible de variations dans certaines conditions. Chez les sujets hypercapniques chroniques, elle est diminuée notablement. Au contraire, chez les sujets hypocapniques, elle est augmentée. Certains agents pharmacologiques (morphine, barbituriques, anesthésiques) peuvent atténuer ou même abolir la réponse ventilatoire au CO2.

- La concentration en ions H+ est aussi un stimulus ventilatoire. Elle agirait surtout au niveau central, mais les chémorécepteurs périphériques y seraient aussi sensibles, quoique moins que les centres respiratoires eux-mêmes.

Mais il est difficile de dissocier l'action de l'ion H+ et celle du CO2.

c) D'autres voies contrôlent la ventilation en particulier, celles provenant des barorécepteurs, les voies de la sensibilité extrathoracique telles celles provenant des mécanorécepteurs périphériques.

Des stimulations cutanées, sensorielles et muqueuses provoquent également des modifications ventilatoires. De même les centres supérieurs modifient la ventilation, ce qui explique l'action de la volonté, de l'émotion, de l'attention, de la déglutition et du langage sur la respiration.

Le centre de la thermorégulation modifie aussi la périodicité des centres du tronc cérébral.

d) Un type particulier d'action sur la ventilation est représenté par l'équilibre acido-basique du liquide céphalo-rachidien.

Cette action a été prouvée par de nombreuses expériences de perfusion des ventricules latéraux, avec des solutions où la concentration en ion H+ et en PaCO2 variait.

L'augmentation de la concentration en ion H+, et l'augmentation de la pression partielle en gaz carbonique de ces solutions entrainent une augmentation de la ventilation.

La diminution de la concentration en ion H+, et de la PaCO2 entrainent une diminution de la ventilation.

Lorsque nous essayons de dissocier l'action due à l'ion H+, et l'action due au CO2, les opinions sont plus divergentes. Certains auteurs pensent que la concentration en ion H+ n'a aucune action, pour d'autres, l'augmentation de la PaCO2, sans augmentation de la concentration en ion H+, aurait une action dépressive.

Les modifications de l'équilibre acido-basique agiraient au niveau

des chémorécepteurs centraux, qui se situeraient près des racines des huitième, neuvième et dixième paires craniennes.

Les variations de l'équilibre acido-basique du sang, portant sur les bicarbonates, modifient peu l'équilibre acido-basique du liquide céphalo-rachidien, car l'ion bicarbonate n'est pas diffusible à travers la barrière méningée, ou du moins il met un temps très long pour la franchir.

Au contraire, les modifications de la PaCO2 retentissent sur l'équilibre acido-basique du liquide céphalo-rachidien, car le CO2 est diffusible.

Nous allons envisager successivement :

- A quel niveau de cette régulation complexe siège le trouble, qui peut expliquer l'hypoventilation alvéolaire primitive?
- Puis, quelle est la nature étiologique et anatomopathologique de ce trouble?

A QUEL NIVEAU SE SITUE LE DEREGLEMENT DE LA VENTILATION ?

I. Dans la majorité des observations de la littérature, qui sont les cas les plus purs, nous avons vu :

- Que la correction de l'hypoxémie par l'inhalation d'oxygène pur, par exemple, entraine une augmentation de l'hypercapnie. Par contre, l'inhalation de gaz appauvri en oxygène stimule la ventilation.

Ces faits prouvent que les chémorécepteurs aortiques et carotidiens sont indemnes et qu'ils fonctionnent normalement. Il en est de même des voies afférentes.

- L'hyperventilation volontaire parvient à corriger l'hypoxémie et l'hypercapnie chez la plupart de ces sujets.

Nous pouvons affirmer que les influx provenant des formations

corticales sont capables de stimuler la respiration.

- Les centres respiratoires eux-mêmes, sont-ils atteints ?

Nous avons vu précédemment qu'ils étaient normalement stimulés par voie réflexe, empruntant les chémorécepteurs aortiques et carotidiens, et qu'ils étaient capables d'être stimulés par des influx corticaux.

Cependant, ils ne paraissent pas stimuler par l'inhalation de mélanges gazeux enrichis en gaz carbonique. Est-ce un type particulier de cellules nerveuses, au niveau du centre respiratoire, qui est responsable de ce type de réponse ?

CHIESA (I2) pense que la lésion est au niveau des chémorécepteurs centraux au CO2, qui seraient à la face ventrale du bulbe et, qui ont été décrits par SEVERINGHAUS et MITCHELL (78). Ces chémorécepteurs sont sensibles aux variations fines de la pression partielle en CO2. Par contre, les chémorécepteurs aortiques et carotidiens ne sont mis en jeu que lors de grandes variations de la PaCO2.

Le dérèglement des chémorécepteurs centraux expliquerait le fait, que nous obtenons chez ces malades une augmentation de la ventilation que lorsque la PaCO2 est très élevée. Chez le sujet normal, au contraire, nous avons vu qu'une faible variation de la PaCO2 entraine d'importantes modifications au niveau ventilatoire.

- L'adaptation de la ventilation pendant l'effort n'est conservée qu'en partie, elle n'est plus aussi fine, ni aussi efficace que chez le sujet normal. Ceci pourrait laisser supposer que les chémorécepteurs, responsables de la sensibilité fine au gaz carbonique, sont indispensables pour une réponse satisfaisante à l'effort.

II. <u>Comment expliquer les autres observations</u> ?

Celles en particulier où, malgré des PaCO2 très élevées, nous n'obte-

nons aucune réponse ventilatoire, celles où l'hyperventilation ne corrige pas totalement les gaz du sang artériel ; celles enfin, où l'administration d'oxygène n'entraine pas d'élévation de la PaCO2.

Il pourrait s'agir d'un trouble central touchant le centre respiratoire lui-même, qui bien que stimulé correctement, n'est plus capable de réponses adaptées à chaque incitation.

III. Il paraît difficile d'expliquer avec ces théories pathogéniques, la réponse paradoxale à la correction de l'hypoxémie chez le malade N° 3 de RODMAN (7I).

RODMAN rapproche ce cas des expériences chez les animaux, ayant des chémorécepteurs aortiques et carotidiens dénervés. L'hypoxie déprimerait la respiration,lorsqu'elle agirait directement sur le centre respiratoire en l'absence de réflexe né des chémorécepteurs aortiques et carotidiens. La suppression de l'hypoxémie augmente la sensibilité du centre respiratoire et augmente donc la ventilation.

DE QUELLE NATURE EST CE DEREGLEMENT ?

I. S'agit-il d'une lésion organique siégeant soit au niveau des chémorécepteurs centraux, soit au niveau du centre respiratoire ?

- L'hypoventilation alvéolaire survenant au cours des poliomyélites bulbaires est bien connue. Il pourrait s'agir d'une lésion similaire, mais dont l'origine étiologique serait différente. En effet, aucune observation d'hypoventilation alvéolaire primitive ne fait état de poliomyélite (Voir Tableau V).

- Cependant, d'autres associations morbides sont observées.

. En particulier, nous dénombrons plusieurs malades ayant été atteints d'encéphalite. En particulier, nous retrouvons trois malades ayant eu

dans leurs antécédents, une encéphalite léthargique certaine.

Tel est le cas pour le malade de PIOLINO (63) qui, dans son enfance, a eu une éncéphalite léthargique grave et qui conserve des séquelles neurologiques à type de bradypsychie, de paralysie pupillaire et d'un syndrome extra-pyramidal.

Le malade de STRIEDER (82) est pour sa part Parkinsonien. Dans ses antécédents, une encéphalite léthargique est retrouvée.

Tel est aussi le cas du malade de GARLIND (28) qui, trente ans avant l'installation de l'hypoventilation alvéolaire, a été traité pour une encéphalite léthargique, suivie d'un syndrome de Parkinson.

Il faut noter qu'entre la survenue de l'encéphalite et celle de l'hypoventilation alvéolaire, il existe un assez long intervalle de temps.

D'autres types d'encéphalite semblent être à l'origine d'un syndrome de la"malédiction d'Ondine". COHN (I6) rapporte le premier, un cas survenu deux mois après la guérison d'une "western equin" encéphalite. Le diagnostic a été confirmé par une augmentation significative du titrage des agglutinines spécifiques. Ces encéphalites sont généralement suivies d'une guérison complète, mais elles sont souvent confondues du moins au début avec une poliomyélite.

En I970, un nouveau cas présentant la même association, est publié par GLENN (33). Le syndrome d'Ondine est survenu dix ans aprés l'encéphalite.

D'autres malades ont été atteints d'encéphalite, dont l'étiologie exacte reste inconnue (GLENN - Observation N° 4 (33), SERIFF (77).

Chez certains, un diagnostic d'encéphalite a été supposé, mais non confirmé. Tel est le cas du malade de FISHMAN (25) qui présente une hypoventilation alvéolaire et des troubles diencéphaliques. La soeur du patient est décédée 18 mois avant son admission d'une encéphalite de cause indéterminée. De même,

le malade d'EFRON (I9) a présenté à l'âge de 17 ans, un épisode fébrile sévère avec somnolence et hallucinations. Une notion d'encéphalite léthargique fut mentionnée dans l'entourage.

. Mais d'autres associations sont décrites. Des antécédents de méningite sont présents dans l'observation de SERIFF (77). Nous retrouvons aussi une association avec une myopathie (SERIFF (77), plusieurs associations avec un déficit intellectuel (HADORN (38), RODMAN N°2 (7I), SERIFF N° I (77). Un malade est schizophrène et a été traité par des électrochocs et un choc insulinique. Un sujet présente une syringomyélie (RODMAN N° 4 (7I) de la partie thoracique et cervicale de la moelle épinière , un autre est syphilique (RODMAN N° 3 (7I), avec un Bordet-Wasserman positif dans le sang et le L.C.R.

. Des maladies infectieuses ou virales sont, dans quelques cas, soupçonnées d'être responsables de ce syndrome. Tel, le malade de LAWRENCE (43) qui eut une sévère pneumonie,ou le malade de FRASER (26), qui a des antécédents de maladie infectieuse sévère. TSITOURIS (88) pense que son malade a présenté une lésion virale du centre respiratoire, ceci après une péricardite virale.

- Des causes vasculaires sont évoquées. Le malade d'OVERHOLT (54) a présenté une hémiparésie droite avec dysarthrie quatre ans avant le début de la maladie. GERARDY (3I) rapporte un cas où un diagnostic d'anévrisme cérébral a été posé.

RATTO (67) suppose l'existence d'une thrombose vasculaire au niveau des centres respiratoires, étant donné la polyglobulie du malade.

GLENN (33) suspecte une lésion vasculaire du tronc cérébral pour sa troisième observation.

- Une origine traumatique a aussi été soulevée chez certains malades. Il existe dans leurs antécédents, un traumatisme crânien avec perte de connaissance (OVERHOLT: Observation N° 1 (54), GARLIND (28). Ces traumatismes n'ont pas été accompagnés de fractures du crâne, et leurs suites ont été en apparence simples.

- MELLINS (48) a rapporté une observation d'hypoventilation alvéolaire congénitale chez un nourrisson, qui est né au bout de 39 semaines de gestation après une grossesse normale. Ce nourrisson était cyanosé dès sa naissance. Cette cyanose s'aggravait lors des essais d'alimentation. De plus, il avait des difficultés à coordonner la déglutition avec la respiration. Il mourut à l'âge de I4 mois, d'insuffisance cardiaque.

Un cas a été aussi décrit chez un prématuré de 3I semaines (TAITZ (84), qui à 5I jours de vie, eut plusieurs épisodes d'apnées. L'évolution a été favorable.

Mais la revue de la littérature laisse paraître, que dans de nombreux cas, aucune étiologie n'a été décelée. Dans les autres cas, les étiologies apparaissent très variées.

Les lésions anatomopathologiques du système nerveux central constatées lors d'autopsie, sont-elles plus spécifiques ?

L'examen microscopique du système nerveux central n'a été fait que dans sept observations.

Chez deux malades, aucune lésion anatomique n'a été notée. Et ceci malgré de multiples sections (OVERHOLT (54) : 2 cas).

L'autopsie du malade de LAWRENCE (43), n'apporte guère de renseignements. Les nombreuses sections du cerveau et du tronc cérébral, n'ont révélé aucune anomalie, si ce n'est un engorgement des vaisseaux cérébraux, mais sans oedème cérébral.

Par contre, dans deux autres observations (SERIFF (77), il existait une augmentation du nombre des capillaires, avec de grosses cellules endothéliales, au niveau du plancher du quatrième ventricule, de la substance réticulée, de la région péri-aqueducale, des corps mamillaires et de l'hypothalamus (dans la

première observation). Dans le deuxième cas, les lésions étaient similaires, mais localisées au niveau du plancher du quatrième ventricule. SERIFF (77) apporte d'ailleurs des photographies de coupes microscopiques, à l'appui.

L'autopsie du malade de FRASER (26), révéla une dégénérescence neuronale non spécifique, diffuse, mais localisée surtout au niveau du centre respiratoire. Ces lésions de dégénérescence étaient plus marquées que celles habituellement retrouvées chez les sujets hypoxémiques.

NAEYE (50) note pour sa part, une réduction des cellules nerveuses de la substance réticulée avec une prolifération de la microglie et des astrocytes. Ces signes, comme précédemment, prédominaient au niveau du centre respiratoire, mais diffusaient aussi au niveau du plancher du quatrième ventricule, du noyau vague dorsal, du noyau vestibulaire médian du noyau solitaire, et d'autres noyaux des nerfs crâniens.

Il existait de plus chez ce malade, une augmentation du nombre des capillaires, une dégénérescence des cellules nerveuses avec disparition de celles-ci au niveau des cornes antérieures dans le renflement cervical et lombaire de la moelle épinière.

Nous pouvons donc dire, que sur les sept malades autopsiés, cinq ont présenté des lésions anatomiques assez similaires à type de dégénérescence de cellules nerveuses et d'augmentation de la vascularisation.

Ces lésions anatomopathologiques atteignaient la substance réticulée, le plancher du quatrième ventricule, les noyaux des nerfs crâniens et l'hypothalamus, mais prédominaient surtout au niveau du centre respiratoire.

Ces lésions sont-elles spécifiques du syndrome d'hypoventilation alvéolaire primitive ?

Il est difficile de l'affirmer vu le petit nombre d'examens microscopiques du système nerveux central, effectués dans la littérature. Cependant,

suivant la localisation de ces lésions, nous pourrions expliquer l'atteinte des chémorécepteurs centraux, ou du centre respiratoire lui-même.

II. Un trouble fonctionnel parait se surajouter aux lésions organiques initiales.

Comme le souligne NAEYE (50), nous pourrions envisager que le trouble organique, responsable de l'insensibilité des centres respiratoires au gaz carbonique, aboutit à l'hypoventilation alvéolaire et à l'hypercapnie. Une fois cette dernière établie, une insensibilité fonctionnelle se joint au trouble organique.

CHAPITRE IV

RAPPORTS DE L'HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE PRIMITIVE AVEC LE SYNDROME DE PICKWICK ET LA NARCOLEPSIE

Devant le tableau présenté par notre malade Monsieur BUO. G., le seul diagnostic qui peut être évoqué est celui d'hypoventilation alvéolaire centrale.

Les autres causes d'hypoventilation sont éliminées par les données cliniques, biologiques, les résultats de l'exploration fonctionnelle, les gaz du sang artériel, et les différentes épreuves de stimulation des centres respiratoires.

Par exemple, l'emphysème et la bronchite chronique, se caractérisent à l'exploration fonctionnelle respectivement par un syndrome restrictif et obstructif. De plus chez ces malades, l'épreuve d'effort est mal supportée et, l'hyperventilation ne ramène jamais les gaz du sang artériel à la normale. Nous avons vu cependant, qu'un certain degré de bronchite chronique ne peut exclure le diagnostic d'hypoventilation alvéolaire primitive, si les autres éléments diagnostiques sont en sa faveur.

Le bloc alvéolo-capillaire pour sa part s'accompagne le plus souvent d'une normocapnie ou d'une hypocapnie.

En ne citant que ces quelques exemples, il apparait immédiatement que nous sommes bien loin du tableau présenté par Monsieur BUO.

Par contre, le diagnostic d'hypoventilation alvéolaire d'origine

centrale, en l'absence de données étiologiques précises, nous a amenés à discuter la possibilité d'un syndrome de PICKWICK d'autant plus, que nous savons, qu'il existe de véritable syndrome de PICKWICK sans obésité.

Le syndrome de Pickwick a fait l'objet de nombreuses publications depuis I956 date à laquelle BURWELL en fit une description précise.

Cet auteur propose une liste de signes caractéristiques de l'affection qui comprend : une obésité majeure, des accès de somnolence diurne, des secousses musculaires, une cyanose, une respiration périodique, une polyglobulie, une hypoventilation alvéolaire et un coeur pulmonaire chronique.

La polyglobulie et le coeur pulmonaire chronique ont été depuis cette date considérés comme secondaires à l'hypoventilation alvéolaire.

Le syndrome de Pickwick se caractérise donc, par 4 symptômes majeurs, l'obésité, la somnolence, les pauses respiratoires et l'hypoventilation alvéolaire.

Au niveau de quel signe se situe la différenciation entre le syndrome de Pickwick et l'hypoventilation alvéolaire primitive ?

I. Est-ce au niveau de l'obésité ?

Comme nous l'avons fait remarquer dans le Chapitre I, les malades atteints du syndrome de "la malédiction d'Ondine" ont un poids normal ou une légère dissociation staturo-pondérale. Il n'existe par contre jamais d'obésité monstrueuse comme c'est le cas chez la majorité des Pickwickiens.

Cependant, des cas de syndrome de Pickwick ont été décrits chez des sujets non obèses : c'est la forme dite "Joë" de certains auteurs.

L'obésité ne semble donc pas constituer un argument de poids dans le diagnostic différentiel de ces deux syndromes.

II. L'hypoventilation alvéolaire

ne permet pas non plus d'établir de différence, parce que dans ces deux maladies l'hypoventilation est de même type. Les épreuves à l'oxygène, au gaz carbonique, les épreuves d'effort ou d'hyperpnée volontaire donnent les mêmes résultats. L'exploration fonctionnelle par contre, dénote un élément restrictif dans le syndrome de Pickwick.

De plus l'hypoventilation alvéolaire, qui fut pendant longtemps le point de mire des études sur le syndrome de Pickwick, fut peu à peu délaissée au profit des troubles du sommeil et de la respiration périodique. Les études polygraphiques, faites à ce sujet, permirent d'individualiser des syndromes de Pickwick sans hypoventilation alvéolaire.

III. Il ne reste plus qu'à envisager une éventualité c'est que la différenciation siège au niveau des troubles du sommeil et de la respiration périodique.

Nous envisagerons simultanément troubles du sommeil et pauses respiratoires car plusieurs auteurs ont prouvé qu'ils sont intimement liés (PARAMELLE (59), COCCAGNA (I5), PASSOUANT (62).

a) De nombreux enregistrements polygraphiques : (mouvements respiratoires, taux des gaz du sang, électrocardiogramme, myogramme, mouvements oculaires, électroencéphalogramme, pneumogramme) ont été réalisés dans le syndrome de Pickwick et rapportés dans la littérature (PARAMELLE (59), ESCANDE (20), LAFFONT thèse (42), JUNG (4I), COCCAGNA (I5)...

De ces études, il ressort différentes données sur le sommeil et les pauses respiratoires des syndromes de Pickwick.

- Il existe deux types de pauses respiratoires : les unes ventilatoires donc d'origine périphérique (probablement de type obstructif) qui s'accompagnent de persistance des mouvements respiratoires.

Les autres, de type central avec arrêt des mouvements respiratoires. L'arrêt et la reprise de la ventilation orale et de la respiration thoracique

se font en même temps.

JUNG KUHLO (4I) pensent au contraire que toutes les apnées des Pickwickiens sont d'origine centrale. Les mouvements thoraciques persistant ou recommençant pendant la pause seraient inefficaces par leur faible intensité et non pas par un phénomène obstructif surajouté.

- Différentes circonstances favorisent l'apparition des pauses respiratoires (PARAMELLE (59), la respiration en atmosphère enrichie en oxygène (60 à 90 d'02) et la période post prandiale.

- Les pauses et l'endormissement ne sont pas liés à l'hypercapnie car ils surviennent aussi bien chez des sujets normocapniques.

- Les apnées sont par contre concomitantes de l'endormissement. En effet, dans les syndromes de Pickwick, la respiration devient périodique dès les premiers signes électroencéphalographiques de l'endormissement, en conservant une telle périodicité pendant toute la durée du sommeil.

L'apnée semble donc liée à l'endormissement.

A la fin de chaque pause, la reprise de la respiration est précédée des signes d'éveil électroencéphalographique. Cette réaction d'éveil serait liée aux troubles de l'hémostase qui sont aggravés par la pause respiratoire.

- L'apnée s'accompagne d'un endormissement physiologique.

Le sommeil est intermédiaire (stade 1 B ou 2) avec ralentissement de l'électroencéphalogramme et quelques mouvements oculaires. Il n'existe pas d'endormissement en phase de mouvements oculaires rapides.

- L'hypersomnie diurne des Pickwickiens n'est pas une compensation de l'insomnie nocturne.

Des enregistrements polygraphiques d'un cycle nycthéméral complet

ont montré que, compte tenu des réveils, les phases de sommeil lent profond et paradoxal sont, en valeur absolue, d'une durée, que légèrement inférieure à la normale (COCCAGNA (I5). Le sommeil des Pickwickiens est donc physiologique, il n'est plus actuellement admis que les phases 3 et 4 du sommeil sont rarement atteintes chez ces malades.

La reprise ventilatoire s'accompagne d'une réaction d'éveil.

- Des pauses respiratoires ont été mises en évidence chez des sujets pléthoriques mais ne présentant pas de syndrome de Pickwick caractérisé (PARAMELLE (59). Il s'agit de sujets présentant une obésité simple ou associée à une bronchopathie chronique ou à un trouble obstructif expiratoire. Ces pauses ont les mêmes caractères que chez les Pickwickiens. Elles sont précédées aussi par une réaction d'endormissement.

- De plus, l'endormissement de l'homme normal serait accompagné de pauses respiratoires (MOSSO HAAB cités par PARAMELLE (59).

b) Dans l'hypoventilation alvéolaire primitive quelques auteurs ont observé , comme nous l'avons vu dans le Chapitre II, des troubles du sommeil et une respiration périodique apparaissant surtout pendant le sommeil. Mais de nombreuses observations ne signalent pas l'existence de somnolence ou de pauses respiratoires.

Malheureusement, dans le syndrome d'hypoventilation alvéolaire primitive, seul COCCAGNA (I5) a effectué des enregistrements polygraphiques.

COCCAGNA (I5) a obtenu les mêmes résultats que dans le syndrome de Pickwick. Dans le syndrome de la "malédiction d'Ondine", les apnées respiratoires, de sporadiques à l'état de veille, deviennent périodiques au premier signe de l'endormissement. La fin de la pause respiratoire est précédée d'une réaction d'éveil électroencéphalographique.

Le sommeil est physiologique puisque les phases de sommeil profond et les phases de mouvements oculaires rapides sont en valeur absolue pratiquement égales à celles du sommeil normal.

- Les pauses respiratoires sont aussi de deux types, type central, et type périphérique.

- Ces pauses ne sont pas associées à l'obésité.

- COCCAGNA (I5) pense que l'élément obstructif lors des apnées périphériques est favorisé par l'hypotonie musculaire marquée pendant le sommeil qui, entraine un collabement des parois de l'oropharynx.

Il semble donc exister une grande similitude entre le syndrome de Pickwick et l'hypoventilation alvéolaire primitive au niveau des troubles du sommeil et des pauses respiratoires.

IV. Certains auteurs attachent une grande importance au fait que :

1 - La perte de poids entraine une amélioration des gaz du sang et même des pauses respiratoires dans le syndrome de Pickwick alors que l'amaigrissement ne modifie en rien les gaz du sang artériel dans le syndrome de la "malédiction d'Ondine". (FISHMAN (25), LAWRENCE (43), PIOLINO (63), STRIEDER (82).

Bien que nous ne pouvons pas tirer de conclusion définitive, étant donné que les enregistrements polygraphiques ne sont pas suffisamment nombreux dans la littérature, nous sommes amenés à penser, vue les multiples similitudes entre les deux affections, qu'il pourrait s'agir de deux formes cliniques d'un trouble unique.

Le trouble unique serait d'origine central et atteindrait la structure capable de régler la vigilance, le tonus musculaire, la ventilation pulmonaire.

On pourrait donc considérer un syndrome unique :
le syndrome de Pickwick comprenant plusieurs formes cliniques:

- La forme type BURWELL qui serait la forme complète associant

obésité, somnolence, hypoventilation alvéolaire, pauses respiratoires.

- La forme type "Joë" sans hypoventilation alvéolaire.

- La forme type "Ondine" sans obésité majeure et avec hypoventilation alvéolaire prédominante.

Dans chacune de ces formes, les symptômes présents pouvant être plus ou moins prédominants.

Les considérations sur les troubles du sommeil et les pauses respiratoires du Pickwick nous rapprochent du problème de la narcolepsie.

Quelques auteurs (COCCAGNA (I5), PARAMELLE (59) ont souligné certaines ressemblances entre les deux affections.

En effet, dans la maladie de GELINEAU, la prise de poids est souvent un symptôme prémonitoire de la maladie.

De plus, les pauses respiratoires obstructives du syndrome de Pickwick pourraient être expliquées par une perte du tonus brutal dans tel ou tel groupe musculaire, ceci pouvant représenter une forme localisée de cataplexie (PARAMELLE (59).

Cependant, une différence réside au niveau de l'endormissement. D'après JUNG (4I), l'endormissement se fait toujours en phase de mouvements oculaires rapides dans la narcolepsie alors que, dans le syndrome de Pickwick, comme nous l'avons vu, l'endormissement est physiologique.

Par contre, PASSOUANT (62) pense qu'il existe deux formes de narcolepsie. Dans l'une la plus fréquente, l'endormissement se fait directement en phase de mouvements oculaires rapides, dans l'autre, le sommeil s'installe de façon physiologique.

Cette dernière forme de narcolepsie ne pourrait donc pas s'individualiser du syndrome de Pickwick, et pourrait constituer alors, une autre forme

clinique : la forme narcoleptique à sommeil lent : forme dans laquelle prédomineraient les troubles du sommeil et les pauses respiratoires.

La dépression du système réticulé activateur de l'hypothalamus par un processus fonctionnel ou organique peut expliquer les quatre points cardinaux de ce syndrome unique (obésité, hypoventilation alvéolaire, somnolence, et les pauses respiratoires).

CONCLUSIONS

L'observation rapportée est celle d'un homme chez qui se développa une hypoventilation alvéolaire sans qu'une cause pulmonaire thoracique ou neurologique ne soit retrouvée.

Cette hypoventilation alvéolaire n'était pas associée à une obésité majeure (tout au plus existait-il une légère dissociation staturo-pondérale). Il n'a été observé ni somnolence, ni pauses respiratoires. L'hypoxémie et l'hypercapnie ne pouvaient pas être expliquées uniquement par le discret trouble obstructif présenté à l'exploration fonctionnelle respiratoire. L'hyperventilation volontaire a ramené la saturation oxygémoglobinée et la pression partielle en gaz carbonique à des taux normaux. L'adaptation à l'effort était en partie conservée. Le diagnostic d'hypoventilation alvéolaire primitive a été porté par exclusion devant ce tableau.

Une cinquantaine de cas similaires ont été décrits dans la littérature. Le nom de "syndrome de la malédiction d'Ondine" fut donné par SEVERINGHAUS par parallélisme avec une légende de la mythologie allemande.

Il est surtout intéressant à propos de cette observation de discuter des rapports de ce syndrome d'Ondine avec le syndrome de Pickwick et la narcolepsie à sommeil lent.

VU, et PERMIS D'IMPRIMER.

GRENOBLE, le 28/11/1972

Le Doyen de la Faculté
de Médecine et Pharmacie

G. CABANEL

VU, le Président de
Thèse

G. ARNAUD

9 .- BURWELL L.S., ROBIN F.D., WHALEY R.D., BICKELMANN A.C.
Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A Pickwickian syndrome.
Amer. J. Med., 1956, 21, 811-818.

10.- CAMERON A.J.
Marked papilledema in pulmonary emphysema.
Brit . J. Ophtalmol., 1933, 17, 167.

11.- CHERNIAK R. and SNIDAL D.
The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO_2.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 1286.

12.- CHIESA A., BALBI L., DOLCETTI A., MOTTA P.E.
Un caso di ipoventilazione alveolare primitiva in soggetto non obeso.
Minerva Med., 25 apr. 1970, 61, 1755-1761.

13.- COATES E.O., BRINKMAN G.L., NOE F.E.
Hypoventilation syndrome : physiologic studies in selected cases.
Ann. Intern. Med., 1958, 48, 50-59.

14.- COCCAGNA G.
Osservazioni cliniche e poligrafice da due casi d'ipoventilazione centrale.
Riv. Neurol., mar.-apr. 1970, 40, 99-112.

15.- COCCAGNA G., MANTOVANI M., BERTI-CERONI G., PAZZAGLIA P., PETRELLA A., LUGARESI E.
Sindromi ipersomniche-ipoventilatorie. Considerazioni sui rapporti fisiopatologici e nosografici tra sindrome pickwickiana, ipoventilazione alveolare primario e narcolessia a sonno lento.
Minerva Med., 17 mag 1970, 61, 1073-1084.

16.- COHN J.E., KUIDA H.
Primary alveolar hypoventilation associated with western equine encephalitis.
Ann. Int. Med., 1962, 56, 633-644.

17.- DAVIES C.E. and KINNON J.M.
Neurological effects of oxygen in chronic cor pulmonale.
Lancet, 1949, 2, 883.

18.- DNOMAK J.

Alveolar hypoventilation.

Brit. Med. J., 1962, 2, 296.

19.- EFRON R. and KENT D.C.

Chronic respiratory acidosis due to brain disease : reversal of normal electroencephalographic response to hyperventilation.

A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 77, 575-587.

20.- ESCANDE J.P., SCHWARTZ B.A., GENTILINI M., HAZARD J., CHOUBRAC P., DOMART A.

Les syndromes pickwickiens. Evolution des idées. Conceptions actuelles à propos de trois observations.

Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 10 fév.1967, 118, 273-284.

21.- ESCANDE J.P., SCHWARTZ B.A., GENTILINI M., HAZARD J., CHOUBRAC P., DOMART A.

Le syndrome pickwickien.

Presse Méd., 24 juin 1967, 75, 1607-1610.

22.- ESTRADER F., LALEVEE G., LALEVEE P.

Pickwick or not Pickwick.

J. Fr. Méd. Chir. Thorac., janv. 1971, 25, 85-91.

23.- FISHMAN A.P., SAMET P., COURNAND A.

Ventilatory drive in chronic pulmonary emphysema.

Amer. J. Med., 1955, 19, 533.

24.- FISHMAN A.P., TURINO G.M., BERGOFSKY E.H.

The syndrome of alveolar hypoventilation.

Am. J. Med., 1957, 23, 333-339.

25.- FISHMAN L.S., SAMSON J.H., SPERLING D.R.

Primary alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse).

Am. J. Dis. Child., 1965, 110, 155-161.

26.- FRASER R.S., SPROULE B.J., DUORKIN J.

Hypoventilation, cyanosis and polycythemia in thin man.

Canad. Med. Ass. J., 1963, 89, 1178-1182.

27.- FRUHMANN G., BLÖMER H., KOLD P.

Primäre alveolare hypoventilation infolge einer funktronsstörung des atemzentrums unbekannter genese.

Klen. Wochr., 1961, 39, 618-625.

28.- GARLIND T., LINDERHOLM H.
Hypoventilation syndrome in a case of chronic epidemic encephalitis.
Acta Med. Scand., 1958, 162, 333-349.

29.- GASCARD E.
Syndrome de Pickwick.
Mars. Méd., 1971, 108, 383-386.

30.- GASCARD E.
L'insuffisance respiratoire des obèses. Syndrome de Pickwick.
Mars. Méd., 1967, 104, 531-536.

31.- GERARDY W., HERBERG D., KUHN H.M.
Chronische primäre alveoläre hypoventilation.
Klin. Wochr., 1960, 38, 583-590.

32.- GIRAUDOUX J.
"Ondine". Pièce en trois actes.
Bernard GRASSET, édit., Paris, 1939.

33.- GLENN W., HOLCOMB, GEE and RATH
Central hypoventilation : long term ventilatory assistance by radiofrequency electrophrenic respiration.
Ann. Surg., oct. 1970, 172, 755-773.

34.- GRAS H., PLAGNE A.
Le rôle de la correction de l'hypoxémie dans la réduction des troubles du rythme accompagnant les insuffisances respiratoires aiguës. A propos de deux observations.
Sem. Hôp. Paris, déc. 1968, 44, 3209-3216.

35.- GRANT J.L., ARNOLD W. Jr.
Idiopathic hypoventilation.
J.A.M.A., 1965, 194, 119-122.

36.- HAAS C.
Intérêt de l'électroencéphalogramme dans l'hypoxie cérébrale d'origine respiratoire et les hypoventilations alvéolaires primitives.
Poumon Coeur, 1969, 25, 627-642.

37.- HACKNEY J.D., CRANE M.G., COLLIER C.C., ROKAW S., GRIGGS D.E.
Syndrome of extreme obesity and hypoventilation : studies of etiology
Ann. Intern. Med., 1959, 51, 541-552.

38.- HADORN W., SCHERRER M.
Essentielle alveoläre hypoventilation mit cor pulmonale.
Schweiz. Med. Worch., 1959, 89, 647-652.

39.- JOHNSTONE D.E., BRUCK E.
Respiratory acidosis in children with cerebral pulmonary and cardiovascular disorders.
Amer. J. Dis. Child., 1950, 80, 578-599.

40.- JOUVENCEL R.
Effets de l'oxygénothérapie chez l'insuffisant respiratoire chronique (applications pratiques). Travail du Laboratoire de Physiopathologie Respiratoire du Pavillon Escoffier.
Thèse Médecine Grenoble, 1970, n° 11, multigr., 61 ff.

41.- JUNG R. and KUHLO W.
Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. In Sleep Mechanisms. AKERT K., BALLY C. and SCHADE J.P. édit., Elsevier, 1965, p. 140-159.

42.- LAFFONT F.
Les pauses respiratoires des sujets pléthoriques. Travail du Laboratoire de Physiopathologie Respiratoire de la Faculté de Médecine de Grenoble, Pavillon Escoffier.
Thèse Médecine Lyon, 1970, n° 12, multigr., 57 ff.

43.- LAWRENCE L.T.
Hypoventilation syndrome, polycythemia and cor pulmonale.
Am. Rev. Resp. Dis., 1959, 80, 575-581.

44.- LUGARESI E., COCCAGNA G., BERTI-GERONI G.
Le syndrome de Pickwick et le syndrome d'hypoventilation alvéolaire primitive.
Rev. Neurol. Paris, juin 1967, 116, 678-679.

45.- LYONS H.A. and HUANG C.T.
Therapeutic use of progesterone in alveolar hypoventilation associated with obesity.
Am. J. Med., jun. 1968, 44, 881-888.

46.- MAC NICOL M.W., PRIDE N.B.
Unexplained underventilation of the lungs.
Thorax, 1965, 20, 53-65.

47.- MAC GREGOR M.I., BLOCK A.J., BALL W.C.
Topics in clinical medecine. Serious complications and sudden death in the pickwickian syndrome.
Johns Hopkins Med. J., may 1970, 126, 279-295.

48.- MELLINS R.B., BALFOUR H.H., TURINO G.M., WINTERS R.W.
Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the litterature.
Medecine Baltimore, nov. 1970, 49, 487-504.

49.- MEYER J.S., STRUZZIERO R.C.
Study of cerebral circulation in brain injury. IV Ischemia and hypoxemia of the brain stem and respiratory center.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1957, 9, 83-100.

50.- NAEYE R.L.
Alveolar hypoventilation and cor pulmonale secondary to damage to respiratory center.
Amer. J. Cardiol., 1961, 8, 416-420.

51.- NAUGHTON J., BLOCK R., WELCH M.
Central alveolar hypoventilation.
Am. Rev. Resp. Dis., apr. 1971, 103, 557-565.

52.- NEWMAN W., FELTMAN J.A. and DEVLIN B.
Pulmonary functions studies in polycythemia vera.
Amer. J. Med., 1951, 11, 706.

53.- OLIVA P.B., WILLIAMS M.H., PARK S.S.
Alveolar hypoventilation syndrome : a case of clinical recovery despite continued absence of ventilatory response to inhaled carbon dioxide.
Am. Rev. Resp. Dis., 1967, 96, 805-811.

54.- OVERHOLD E.L., RICHERT J.H., GILLILAND R.F.
Idiopathic central hypoventilation.
Dis. Chest., 1967, 52, 553-557.

55.- ÖZAYDIN S. et NASSI G.
Un cas de narcolepsie associée au syndrome de Kilayditi. Sa comparaison avec le syndrome de Pickwick.
Encephale, janv.-fév. 1970, 59, 56-66.

56.- PANDE J.N., GUPTA R.C., JAIN B.P.
Primary alveolar hypoventilation.
J. Assoc. Physicians India, jul.1971, 19, 533-537.

57.- PARAMELLE B., BRUNE J., WIESENDANGER T., PARAMELLE F., GARREL S.
Les effets de l'inhalation de l'oxygène chez les insuffisants respiratoires chroniques.
J. Fr. Méd. Chir. Thorac., 1971, 25, n° 1, 55-67.

58.- PARAMELLE B., FAURE J., YACOUB M., CAU G.
L'hypersomnolence des sujets pléthoriques, cause possible d'accidents de la circulation.
Med. Lég. et Dommage Corp., 1968, 4, 423-426.

59.- PARAMELLE B., CAU G., GARREL S., RACHAIL J., PERRET J.
Les pauses respiratoires des sujets pléthoriques.
Rev. Lyon. de Méd., 15 mai 1970, XIX, n° 9, 377-387.

60.- PARAMELLE F.
Les corrélations entre les valeurs spirographiques et les gaz du sang artériel au repos et à l'effort chez l'insuffisant respiratoire.
Thèse Médecine Grenoble, 1964, n° 15, imprimée, 54 p.

61.- PARE P., LOWENSTEIN L.
Polycythemia associated with disturbed function of the respiratory center.
Blood, 1956, 11, 1077-1084.

62.- PASSOUANT P., HALBERG F., GENICOT R., POPOVICIU L., BALDY-MOULINIER M.
La périodicité des accès narcoleptiques et le rythme ultradien du sommeil rapide.
Rev. Neurol. Paris, 1969, 121, n° 2, 155-164.

63.- PIOLINO M., PERRET Cl.
Hypoventilation alvéolaire "essentielle".
Cardiologia, 1964, 45, 222-230.

64.- PIOLINO M.
Espace mort supplémentaire et régulation de la ventilation.
Le Poumon et le Coeur, 1965, 21, 919-946.

65.- POCIDALO J.J., LISSAC J., CORCKET F.
Intérêt respectif des signes cliniques et biologiques pour le diagnostic d'hypoventilation alvéolaire.
Revue du Praticien, 1 nov. 1960, X, n° 28, 3019-3032.

66.- RAPIN M.

Les hypoventilations alvéolaires d'origine bulbaire.

Presse Méd., 1958, 34, 767-769.

67.- RATTO O., BRISCOE W.A., MORTON J.W., COMROE J.R.

Anoxemia secondary to polycythemia and polycythemia secondary to anoxemia.

Am. J. Med., 1955, 19, 958-965.

68.- RICHTER T., WEST J.R., FISHMAN A.P.

The syndrome of alveolar hypoventilation and diminished sensitivity of respiratory center.

New. Engl. J. Med., 1957, 256, 1165-1170.

69.- ROBERT M., PROBST H., KAASSOIEVITCH M., TISSOT R.

Les pauses respiratoires survenant au cours du sommeil chez les patients avec syndrome de Pickwick.

Praxis, 22 déc. 1970, 59, 1761-1776.

70.- RODMAN T., CLOSE H.P.

The primary hypoventilation syndrome.

Amer. J. Med., 1959, 26, 808-816.

71.- RODMAN T., RESNICK M.E., BERKOWITZ R.D., FENNELLY J.F., OLIVIA J.

Alveolar hypoventilation due to involvement of the respiratory center by obscure disease of the central nervous system.

Am J. Med., 1962, 32, 208-217.

72.- SARNOFF S.J., WHITTENBERGER J.L., AFFELDT J.E.

Hypoventilation syndrome in bulbar poliomyelitis.

J.A.M.A. 1951, 147, 30-34.

73.- SARRAZIN A., POCIDALO J.J., QUEVAUVILLIERS J., GAUDEBOUT L.

Hypoventilation alvéolaire d'origine centrale avec polyglobulie et obésité modérée. Syndrome de Pickwick?

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1961, 29-30, 1016-1025.

74.- SCHWARTZ B.A., SEGUY M., ESCANDE J.P.

Corrélations électroencéphalographiques, respiratoires, oculaires, myographiques dans le syndrome pickwickien et autres affections paraissant apparentées : proposition d'une hypothèse.

Rev. Neurol., 1967, 117, n° 1, 145-151.

75.- SCHWARTZ B.A., ESCANDE J.P.
Etude cinéradiographique de la respiration hypnique pickwickienne.
Rev. Neurol. Paris, juin 1967, 116, 677-678.

76.- SCHERRER M.
La fonction respiratoire chez les obèses.
J. Fr. Méd. et Chir. Thorac., 1966, 20, 77-101.

77.- SERIFF N.S.
Alveolar hypoventilation with normal lungs : the syndrome of primary or central alveolar hypoventilation.
Am. N.Y. Acad. Sci., 1965, 121, 691-705.

78.- SEVERINGHAUS J.W., MITCHELL R.A.
Ondine's curse. Failure of respiratory center automaticity while awake.
Clin. Resp., 1962, 10, 122.

79.- SIEKER H.O., ESTES E.H., KELSER G.A., Mac INTOSH H.D.
A cardiopulmonary syndrome associated with extreme obesity.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 916.

80.- SIMPSON T.
Papilledema in emphysema.
Brit. Med. J., 1948, 2, 639.

81.- STRESEMANN E., VOTTERI B.A.,SATTLER F.P.
Washout of automatical dead space for alveolar hypoventilation. Preliminary case report.
Respiration, 1969, 26, 424-434.

82.- STRIEDER D.J., BAKER W.G., BARINGER J.R., KAZEMI H.
Chronic hypoventilation of central origin. A case with encephalitis lethargica and Parkinson's syndrome.
Am. Rev. Resp. Dis., 1967, 96, 501-506.

83.- SWANN B.M.
Alveolar hypoventilation and benign increased intracranial pressure.
Del. Med. J., oct. 1970, 42, 261-266.

84.- TAITZ L.S., REDMAN C.W.G.
Ondine's cure with recovery : alveolar hypoventilation.
Proc. R. Soc. Med., déc. 1971, 64, 1222.

85.- TERZIAN M.H.

Syndrome de Pickwick et narcolepsie.

Rev. Neurol. Paris, 1966, 115, 181-188.

86.- THIEBAUD F., ROHMER F., KURTZ D.

Les hypersomnies symptômatiques continues. Hypersomnies des syndromes de Pickwick.

Rev. Neurol. Paris, 1967, 116, n° 6, 527-530.

87.- TULLER M.A.

Compensatory hypoventilation and hypercapnia in primary metabolic alkalosis. Report of three cases.

Am. J. Med., mar. 1971, 50, 281-290.

88.- TSITOURIS G., FERTAKIS A.

Alveolar hypoventilation due to respiratory center dysfunction of unknown cause.

Am. J. Med., 1965, 39, 173-178.

89.- WEITZENBLUM E., MEUNIER-CARUS J., BOHNER C., ROEGEL E., OUDET P.

Hypoventilation alvéolaire d'origine présumée centrale.

J. Fr. Med. Chir. Thorac., jul.-aug. 1968, 22, 495-508.

90.- WOLFF S.

Syndrome of periodic hypothalamic discharge.

Amer. J. Med., 1964, 36, 956-967.

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.